



Comprendre le monde,
construire l'avenir®

UNIVERSITÉ PARIS-SUD 11

ECOLE DOCTORALE :

INNOVATION THÉRAPEUTIQUE : DU FONDAMENTAL A L'APPLIQUÉ

PÔLE : CHIMIE PHARMACEUTIQUE

DISCIPLINE : CHIMIE ORGANIQUE

ANNÉE 2013 - 2014

SÉRIE DOCTORAT N° 1249

THÈSE DE DOCTORAT

soutenue le 22/11/2013

par

Etienne BRACHET

Développement de nouvelles réactions métallocatalysées
pour la création de liaisons C-hétéroatomes :
Application à la synthèse d'inhibiteurs de la Hsp90

Directeur de thèse : Samir MESSAOUDI

Chargé de recherche-CNRS, Faculté de Pharmacie de
Chatenay-Malabry, Université Paris Sud XI

Co-directeur de thèse : Mouâd ALAMI

Directeur de recherche-CNRS, Faculté de Pharmacie de
Chatenay-Malabry, Université Paris Sud XI

Composition du jury :

Rapporteurs :

Pascale MOREAU

Professeur des Universités, Université Blaise Pascal

Philippe BELMONT

Professeur des Universités, Université Paris Descartes

Examineurs :

Frédéric LAMATY

Directeur de recherche-CNRS, Université Montpellier 2

Jean-Daniel BRION

Professeur des Universités, Université Paris Sud XI

Samir MESSAOUDI

Chargé de recherche-CNRS, Université Paris Sud XI

Mouâd ALAMI

Directeur de recherche-CNRS, Université Paris Sud XI

Remerciements

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Chimie Thérapeutique (BioCIS, UMR CNRS 8076) de la Faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry sous la codirection du Pr. Jean-Daniel Brion, Professeur à l'Université Paris XI et du Dr. Mouâd Alami, Directeur de Recherche au CNRS.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance au Professeur Jean-Daniel Brion de m'avoir accueilli au sein de son laboratoire, pour sa disponibilité, ses précieux conseils et les discussions diverses et variées que nous avons eues.

Je remercie également Monsieur Mouâd Alami de m'avoir supporté et encouragé d'avoir été patient et confiant en moi au cours de ce travail.

Je tiens évidemment à remercier Monsieur Samir Messaoudi qui a rendu cette thèse possible, passionnante et excitante. Je le remercie tout d'abord, pour m'avoir encadré, apporté son soutien, motivé au cours de ces trois années de thèse mais aussi pour sa disponibilité. Merci pour toutes ces discussions chimiques ou non chimiques d'ailleurs (et il y en a beaucoup !!!) merci aussi pour sa capacité à gérer mes moments de stress ! Je dois aussi absolument le remercier pour ces litres de café préparés le matin permettant de commencer la journée de la meilleure façon qu'il soit !

Je remercie également Madame Pascale Moreau, Professeur des universités (ICCF), et Monsieur Philippe Belmont, Professeur des universités (Paris Descartes), d'avoir accepté de juger ce travail et d'en être les rapporteurs.

Mes remerciements s'adressent également à Monsieur Frédéric Lamaty, Directeur de Recherche au CNRS (IBMM) d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Je souhaite remercier, comme il se doit, Monsieur Claude Thal, Directeur de Recherche au CNRS, pour avoir consacré quelques moments de son précieux temps à la lecture et à la correction de ce manuscrit ainsi qu'à des discussions et à des conseils avisés.

Merci également à Monsieur Jean-François Peyrat, Professeur des universités (Paris XI), pour m'avoir initié à l'enseignement en m'apprenant quelques « ficelles » que je n'oublierai pas ainsi que pour toutes les explications concernant le volet plus biologie de ma thèse.

Je remercie Monsieur Abdallah Hamzé, Maître de conférences (Paris XI), de m'avoir initié à la Recherche durant mon Master et transmis le virus de la méthodologie de synthèse.

Je remercie également Monsieur Olivier Provot, Maître de conférences (Paris XI), pour sa bonne humeur et sa franchise lors de mon monitorat ou dans le laboratoire.

Je voudrais également remercier Estelle Morvan pour les interprétations RMN et Claire Troufflard pour les HRMS, Karine Leblanc qui grâce à ses talents en HPLC et sa gentillesse a pu me sortir de situations délicates. Merci aussi à Monsieur Patrick Le Menez qui fait tout pour le bon fonctionnement logistique de l'équipe Chimie Thérapeutique et un grand merci particulier pour sa gentillesse malgré « l'état » de ma paillasse.

Je tiens à remercier les étudiants (Charlotte, Ombeline, Mylène), doctorants (*Anciens* : Bret (trop de Radio Nova écouté à tes côtés !!) Evelia (Fan de Sushi aussi !!), Sophian (l'artisan artiste !), Davide (merci pour tes conseils !), Dali (merci pour cette cohabitation dans le laboratoire et ses discussions variées durant cette année et demi, j'espère avoir l'occasion de te recroiser !), *Nouveaux* : Jessy (merrrrrrci ! je serais plus là pour me moquer de ton accent !!), Maxime (pas de pause, pas de sky, pas de bière?!! ses cris entre les laboratoires ainsi que toutes les insultes apprises vont me manquer !), Marie (marie-marie), Alexandre (Geek et encyclopédie musicale, romantique et Guyroux ! Bon courage pour gérer l'impatience de Samir !! :-)) post-doctorant : Amandine (madame rangement) et permanents (Dolor, Mr. A. Beckaert), pour la vie en communauté et leur soutien tout au long de ces années.

Je ne peux clôturer ces remerciements sans mentionner ma famille, surtout mes parents qui m'ont toujours encouragé (chacun à leur manière) dans mes choix et dans ma voie, pour aboutir à cette thèse. Merci à ma sœur Solène et à mes frères Simon, Adam et Roméo pour tout ce qu'ils m'apportent.

Et enfin, Angélique, toi qui a su me supporter, me comprendre et m'accompagner durant ces dernières années, dans les bons moments (acceptation de papiers !!) comme dans les moins bons (manip' capricieuses !! périodes de stress). Puisse l'avenir se continuer aussi bien ensemble !

Enfin, je remercie mes amis pour leur amitié continue et leur soutien.

" Plus j'apprends plus je m'aperçois que je ne sais pas " (Galilée)

Sommaire

Table des matières

INTRODUCTION	1
--------------------	---

CHAPITRE I.....	5
-----------------	---

I. Les protéines chaperons et la Hsp.....	7
1. La Hsp90.....	9
1.1. Activation de la transcription: HSF-1.....	10
1.2. Activité ATPasique de la Hsp90	11
1.3. Inhibition du site de fixation de l'ATP du chaperon.....	12
1.4. Structure du chaperon	14
2. Protéines clientes de la Hsp90.....	19
2.1. Conséquences de l'inhibition de la Hsp90.....	21
a. Hsp90 et cancers.....	22
b. Hsp90 et maladies neurodégénératives.....	25
II. Inhibiteurs de la Hsp90.....	25
1. Inhibiteurs du domaine N-terminal de la Hsp90.....	26
2. Inhibiteurs de l'activité de la Hsp90 au niveau C-terminal.....	27
2.1. Novobiocine et analogues.....	27

CHAPITRE II	43
-------------------	----

I. Introduction / Rationnel.....	45
II. Modification de la position 6	46
1. Série 6-halCaQ.....	47
1.1. Synthèse du 6lCaQ (22).....	47
1.2. Synthèse du 6-ClCaQ (23)	47
1.3. Synthèse du 6-FCaQ (24)	48
2. Série 6-HetCaQ.....	51
3. Série 6-CCaQ.....	54
3.1. Motif d'hybridation sp2	54
3.2. Motif d'hybridation Sp.....	56
4. Modification de la partie benzamide	57
5. Conclusion	60
III. Principe du test biologique évaluation de la cytotoxicité (HCT116).....	61
1. Description de la technique utilisée pour déterminer la Cytotoxicité	61
1.1. Principe.....	61
1.2. Résultats.....	62
IV. Conclusion	64

CHAPITRE III 67

I.	Introduction	69
II.	Accès aux 3-aminoquinoxalin-2-ones.....	70
1.	3-aminoquinoxalinones.....	70
2.	3-amidoquinoxalinones.....	71
III.	Accès aux analogues du 6BrCaQ de type 3-amidoquinoxalin-2-ones	72
1.	Amidation selon Buchwald-Hartwig : rappels bibliographiques.....	73
2.	Réaction de Buchwald-Hartwig de la littérature	77
IV.	Amidation de la 3-chloroquinoxalin-2-one	79
1.	Synthèse de 3-chloroquinoxalin-2-one	79
2.	Mise au point des conditions de couplage.....	84
3.	Champ d'application	86
4.	Champ d'application : utilisation de quinoxalinones substituées.....	88
V.	C-H amidation en série quinoxalinone.....	89
1.	Littérature	90
2.	Travaux personnels.....	91
VI.	Conclusion	93

CHAPITRE IV..... 95

I.	Partie Synthèse d'analogues du 6BrCaQ à motif N-aminoazole.....	97
5.	Rappel sur la synthèse de N-arylaminoazole.....	98
II.	Dérivés de type N-aminoazole analogues du 6BrCaQ	101
1.	Rappel bibliographique sur la réaction de Buchwald-Hartwig en série hydrazine.....	102
2.	Couplage du motif N-N par métallo-catalyse	102
2.1.	Couplage d'hydrazone	102
2.2.	Couplage d'hydrazide.....	103
2.3.	Couplage d'hydrazide.....	104
III.	Synthèse des analogues du 6BrCaQ à motif N-aminoazole.....	106
1.	Synthèse des N-aminoazoles	107
1.1.	Synthèse des analogues du 6BrCaQ.....	108
2.	Réactivité du motif N-aminoazole vis-à-vis du couplage de Buchwald-Hartwig.	110
2.1.	Introduction.....	110
2.2.	Mise au point des conditions réactionnelles	112
2.3.	Applications des conditions.....	114
IV.	Conclusion :	119

CHAPITRE V121

I.	Introduction	123
----	--------------------	-----

II.	Le motif thioglycoside	124
1.	Synthèse des aryles-thioglycosylés	125
2.	Glycosyle nucléophile.....	126
III.	Création de la liaison C-S métallo-catalysée.....	129
1.	Création de liaison C-S pallado-catalysée.....	129
2.	Création de la liaison C-S catalysée par le nickel	133
3.	Création de la liaison C-S par d'autres métaux de transition (Cu, Mn, Fe, Co, In, Rh)	134
4.	Conclusion	135
5.	Objectifs.....	136
IV.	Couplage de Buchwald-Hartwig entre des thioglycosides et des aryles halogénés.	137
1.	Objectifs/ Rationnel.....	137
1.	Synthèse des matières premières	138
2.	Mise au point des conditions de couplage.....	139
3.	Champ d'application de la méthode	142
3.1.	Electrophiles aromatiques.....	142
3.2.	Partenaires nucléophiles : thioglycosides.....	144
3.3.	Electrophiles alcènes/alcynes	145
3.4.	Applications	147
3.5.	Conclusion.....	149
V.	Création de la liaison C-S nickello-catalysée.....	150
1.	Objectifs.....	150
2.	Mise au point des conditions.....	151
3.	Champ d'application	152
4.	Application/Conclusion	156
VI.	Conclusion	157
CONCLUSION GENERALE.....		161
PARTIE EXPERIMENTALE.....		167

ABRÉVIATIONS

17-AAG= 17-Allylaminogeldanamycine

ADN = Acide désoxyribonucléique

ADP = Adénosine diphosphate

APTS = Acide *para*-toluènesulfonique

ARN = Acide ribonucléique

ATP = Adénosine triphosphate

CCM = Chromatographie sur Couche Mince

(dba) = dibenzylidène acétone

DEAD = Azodicarboxylate de diéthyle

DIAD = Azodicarboxylate de diisopropyle

DIEA= Di(isopropyl)éthylamine

17-DMAG= 17-[(Diméthylamino)éthylamino]-17-déméthoxygeldanamycine

DMAP = 4-(Diméthylamino)pyridine

DMF = *N,N*-Diméthylformamide

DMSO = Diméthylsulfoxyde

Dppf = Diphénylphosphinoferrocène

Equiv. = Équivalent molaire

GA = Geldanamycine

HMBC = Heteronuclear Multiple Bond Correlation (Technique RMN de couplage H/C longue distance)

Hsp = Heat Shock Protein

HSQC = Heteronuclear Simple Quantum Correlation (Technique RMN de couplage H/C courte distance)

IR = Infrarouge

K_d = Constante de dissociation

kDa = kiloDalton

MPHT = Hydrotribromure de *N*-méthylpyrrolidine

MWI = irradiation aux micro-ondes (MicroWave Irradiation)

NBS = *N*-Bromosuccinimide

NMP = *N*-Méthylpyrrolidinone

NOESY = Nuclear Overhauser effect Spectroscopy

NVB = Novobiocine

PBS = Solution aqueuse de NaCl (8 g.L⁻¹), KCl (0,2 g.L⁻¹), Na₂HPO₄ (1,44 g.L⁻¹), KH₂PO₄ (0,24 g.L⁻¹), HCl (pH 7,4)

RD = Radicicol

Rdt = Rendement

R_f = Rapport frontal

RMN = Résonance Magnétique Nucléaire

RSA = Relations Structure-Activité

SNAr = Substitution nucléophile aromatique

TBAB = Bromure de tétrabutylammonium

TBAF = Fluorure de tétrabutylammonium

TBAI = Iodure de tétrabutylammonium

TBDMS = *tert*-Butyldiméthylsilyle

TEA = Triéthylamine

TFA= Acide trifluoroacétique

THF = Tétrahydrofurane

GLOSSAIRE

- **ADN gyrase B** : topoisomérase de type II bactérienne chargée du déroulement de l'ADN lors de la réplication de l'ADN.
- **Akt** : kinase soluble impliquée dans la transduction du signal.
- **Angiogenèse** : formation de nouveaux vaisseaux sanguins (néovascularisation) par bourgeonnement à partir de vaisseaux préexistants. L'angiogenèse joue un rôle crucial dans la croissance tumorale.
- **Apoptose** : mort génétiquement programmée de la cellule.
- **Cdk-4** : protéine kinase dépendante des cyclines. Elle agit au niveau de la phase G1 du cycle cellulaire.
- **Cellules MCF-7** : cellules de cancer du sein.
- **Cellules SkBr3** : cellules du cancer du sein surexprimant ErbB2.
- **Chaperons (protéines)** : protéines qui lient les peptides, les protéines en cours de synthèse ou à fort risque d'agrégation et qui permettent ainsi leur repliement correct et leur translocation dans les compartiments subcellulaires appropriés. Elles sont capables de lier des protéines dénaturées afin de rétablir leurs fonctions.
- **CHIP** : protéine interagissant avec la partie C-terminale de la Hsp70. C'est une ligase qui intervient dans le ciblage de certaines protéines vers la dégradation protéasomale.
- **"Clamp" (conformation)** : conformation moléculaire adoptée par la Hsp90 en présence d'ATP. Ce clamp/cette pince est formé par le dimère d'Hsp90 dont les extrémités N-terminales rentrent en contact après fixation de l'ATP.
- **Co-chaperons** : protéines qui aident des protéines chaperons à exercer leur fonction.
- **EGFR** : Epidermal Growth Factor Receptor ou récepteur des facteurs de croissance épithéliaux.
- **ErbB2** : kinase transmembranaire impliquée dans la transduction du signal. Elle est surexprimée dans certains cancers du sein.
- **GRP94** : isoforme du réticulum endoplasmique de la Hsp90 chez les Humains.
- **Hif-1 α** : facteur de transcription inductible par l'hypoxie, impliqué dans l'angiogenèse sécrété en réponse à l'hypoxie.
- **Hip** : protéine co-chaperon interagissant avec la Hsp70.
- **Hop** : protéine co-chaperon organisant Hsp70 et Hsp90 empêchant l'accès de l'ATP sur la Hsp90 dans le complexe macromoléculaire.
- **Hsc70** : forme constitutivement exprimée de la Hsp70, celle-ci étant induite par le stress. Elles sont constituées d'un domaine N-terminal très conservé de 45kDa, possédant une activité ATPasique et d'un domaine C-terminal de 25 kDa. La partie C-terminale contient un site de fixation des

polypeptides. Les quatre acides aminés C-terminaux EEVD, communs entre autres à Hsc70 et Hsp70, permettent des communications interdomaines et la liaison à des peptides.

- **Hsp90 α et β** : isoformes cytosoliques de la Hsp90 chez l'Homme.
- **Immunophilines** : co-chaperons de la Hsp90 intervenant dans la maturation des complexes des récepteurs stéroïdes.
- **Kinase (protéine)** : protéine qui active (ou inhibe) d'autres protéines en les phosphorylant.
- **MAPK** : protéine kinase activée par des mitogènes (agents engendrant la mitose).
- **MEEVD (séquence MEEVD)** : séquence méthionine-glutamate-glutamate-valine-aspartate, retrouvée à l'extrémité C-terminale de la Hsp90. Ce motif est important pour la liaison de co-chaperons à la Hsp90.
- **c-Met** : protéine jouant un rôle antiangiogénique recepneur du facteur de croissanc de l'hépatocyte impliqué dans la transition épithélio-mésenchymateuse, l'angiogenèse
- **Motilité** : faculté de se mouvoir ou aptitude à effectuer des mouvements spontanés ou réactionnels.
- **MYT 1** : protéine kinase agissant au niveau de la phase G2 du cycle cellulaire.
- **p23** : co-chaperon essentiel à l'activité de la Hsp90 comme chaperon moléculaire.
- **p53 (protéine)** : protéine "gardien du génome" qui détecte l'ADN endommagé des cellules, entraînant alors leur arrêt en phase G1 du cycle cellulaire et la réparation de l'ADN.
- **PBST** : Composition PBST : Tampon phosphate salin 0,01 M (pH ~ 7,3) contenant 0,9 % de NaCl, KH₂PO₄ (0,2 g), Na₂HPO₄ (1,4 g), NaCl (9 g), H₂O distillée (q.s.p. 1 litre) + 0,1 % de Tween 20 (détergent)
- **PgP** : protéine transmembranaire qui permet l'efflux du xénobiotique et donc une résistance à l'agent thérapeutique utilisé.
- **PLK (Polo-1 kinase)** : protéine kinase de régulation du cycle cellulaire.
- **Promoteur d'un gène** : région sur l'ADN qui une fois activée par un signal transcriptionnel, permet la transcription du gène correspondant.
- **Raf-1 (protéine)** : kinase impliquée dans la voie de signalisation des MAPK, dans laquelle elle joue le rôle du second messenger intracellulaire à l'origine de l'activation en cascade de MAPK hyaloplasmiques.
- **Rossmann (pli de Rossmann)** : succession d'hélices α et feuillets β (α , β , β , α ...) connue pour lier l'ATP.
- **Src (c-Src/v-Src)** : kinase impliquée dans la transduction du signal.
- **Système tampon (de la Hsp90)** : fonction que possède la Hsp90 de permettre à certaines protéines ayant subi des variations mineures dans leur structure de conserver leur fonction biochimique.
- **TPR (domaine tetratricopeptide repeat)** : domaine retrouvé au niveau de certains co-chaperons, constitué de trois copies d'un motif de 34 résidus (acides aminés). Ces domaines TPR peuvent se lier

à d'autres TPR, à des domaines PPI (de peptidylisomérase) ou encore à des domaines de phosphatase. Sur la Hsp90, le principal site de liaison pour les domaines TPR est localisé au niveau de la séquence MEEVD C-terminale.

- **Transduction du signal** : ensemble des processus biochimiques qui constituent l'interface entre des stimuli extracellulaires et le contrôle de processus biologiques à l'intérieur de la cellule.
- **TRAP 1 (récepteur du facteur de nécrose de tumeur associé à la protéine 1)** : isoforme de la matrice mitochondriale de la Hsp90 chez l'Homme.
- **VEGFR** : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor ou récepteur des facteurs de croissance endothéliales vasculaires.
- **Voie de dégradation protéasomale dépendante de l'ubiquitine** : voie de dégradation des protéines intracellulaires utilisant le système ubiquitine (Ub)/protéasome, pour marquer les protéines à dégrader et le protéasome comme enzyme protéolytique. Elle assure la majeure partie de la protéolyse intracellulaire.

INTRODUCTION

Malgré des efforts importants menés depuis plusieurs décennies dans la recherche sur le cancer, l'incidence et la mortalité restent toujours très élevées. En effet, L'augmentation de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2000 est estimée à environ 60 % et depuis 2004, le cancer a pris la place des maladies cardiovasculaires au premier rang des causes de mortalité prématurée. En 2012, l'institut national du cancer a estimé le nombre de nouveaux cas à 355000 par an et la mortalité due au cancer à 148000 décès au niveau national.

Le cancer est une pathologie causée par une dérégulation du programme génétique cellulaire qui se manifeste par la formation d'une ou de plusieurs tumeurs. La transformation cancéreuse est un processus à étapes multiples et successives qui implique l'apparition d'une anomalie génétique initiale sous l'influence de facteurs exogènes (tabac, radiations, U.V., agents chimiques mutagènes, alcool, virus...) ou endogènes (prédisposition génétique, hormones...).

Cette transformation cellulaire se traduit notamment par : une perte de contrôle du cycle cellulaire et de l'inhibition de contact, une insensibilité à l'apoptose et des anomalies de la réparation de l'ADN. Ainsi, les cellules anormales prolifèrent de façon incontrôlée et envahissent l'organisme tout d'abord localement (prolifération tumorale), puis, à distance (conduisant à des métastases).

Le traitement du cancer repose essentiellement sur la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie et/ou le traitement par les anticorps monoclonaux. La chirurgie et la radiothérapie sont des traitements locaux le plus souvent utilisés en absence de métastases. L'hormonothérapie et la chimiothérapie sont quant à elles employées lorsque la localisation de la tumeur ou le type de cancer nécessite un traitement systémique. De plus, le phénomène de résistance des cellules cancéreuses impose la prescription de polychimiothérapies (association de plusieurs molécules). Même si celles-ci augmentent l'efficacité du traitement, les effets indésirables sont souvent cumulés, ce qui justifie la recherche de nouvelles cibles et de nouveaux agents antitumoraux.

Parmi les cibles potentielles, la Hsp90 (Heat Shock Protein 90) semble être pertinente. En effet, la Hsp90, protéine chaperon, a pour rôle d'amener à maturation de nombreuses protéines oncogènes impliquées notamment dans la division au cours du cycle cellulaire. Ainsi, nous verrons dans ce mémoire, le mode d'action de la Hsp90 et en quoi son inhibition semble être une stratégie originale dans le traitement des cancers.

Les chapitres II, III et IV concerneront la synthèse de nouveaux analogues du 6BrCaQ de type quinoléinone, quinoxalinone ou encore N-aminoazole. Nous aborderons la synthèse de ces différentes familles ainsi que les premiers résultats biologiques obtenus.

Le chapitre V abordera un volet principalement méthodologique consacré à une approche originale de la création de la liaison C-S par voie metallo-catalysée (Pd, Ni) ainsi que quelques applications de cette méthode à des molécules d'intérêt biologique.

CHAPITRE 1

1. Les protéines chaperons et la Hsp

En 1962, à l'Institut de génétique de Pavie, en Italie, la température d'un incubateur contenant des drosophiles fut augmentée par inadvertance. Lorsque le généticien Ferruccio Ritossa examina les cellules des insectes ayant subi un tel «choc thermique», il remarqua que leurs chromosomes avaient enflé par endroits : des gènes avaient été activés dans ces régions et des protéines synthétisées. Quinze ans plus tard, le même effet thermique, déclenchant la production de protéines, fut détecté chez des mammifères et d'autres animaux. Les protéines de choc thermique, ou Hsp (heat shock proteins), ont depuis été reconnues comme des acteurs moléculaires primordiaux de la cellule. Omniprésentes dans le monde vivant, elles font partie de mécanismes primitifs de survie des organismes et sont conservées tout au long de l'évolution. Produites en réponse à des conditions de stress, les protéines de choc thermique «chaperonnent» d'autres protéines afin de leur permettre d'assurer leur fonction biologique (*Schéma 1*).

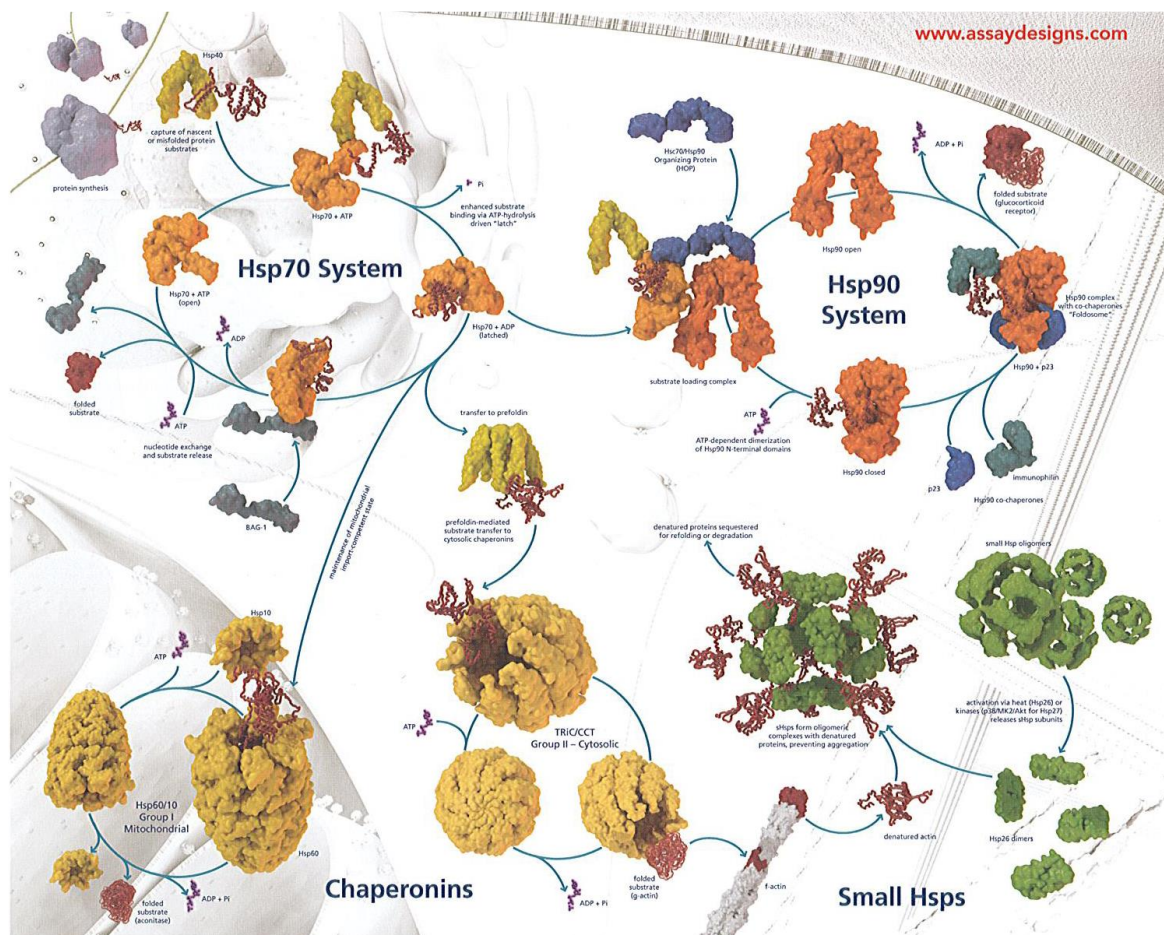


Schéma 1 : Chaperons moléculaires (d'après¹).

¹ Image pris du site: www.assaydesigns.com

Dans la cellule, les protéines, n'interagissent efficacement qu'avec quelques «partenaires» privilégiés. Par exemple, les récepteurs et leurs ligands spécifiques, protéines ou petites molécules, se comportent comme des ensembles «clé-serrure » capables de déclencher un signal biologique. Ainsi, chaque ligand est généralement spécifique d'un type de récepteurs et chaque récepteur n'est en général activé que par quelques molécules de structures très proches. À l'inverse, les protéines de choc thermique ont tendance à s'associer à une large gamme de protéines, dites « protéines clientes », afin de leur permettre d'effectuer tout un éventail de tâches : elles assurent, notamment, le repliement correct de nouvelles chaînes d'acides aminés constituant la protéine cliente afin de lui donner la conformation qui lui confère son rôle biologique. De plus, elles les escortent jusqu'à leurs partenaires moléculaires, en les adressant vers le compartiment cellulaire approprié, ou elles les protègent des molécules susceptibles de freiner leur action.

Ces protéines chaperons possèdent également la propriété de restructurer des protéines endommagées, ou de les éliminer, si elles sont trop altérées pour pouvoir être repliées correctement, en les dirigeant vers la voie de la dégradation protéasomale après ubiquitinylation. Ce processus permet de réguler le niveau d'expression des protéines cellulaires.

L'action des chaperons sur leurs protéines clientes nécessite la présence d'autres protéines dénommées co-chaperons*. Celles-ci sont réquisitionnées dans le milieu biologique afin de former un complexe macromoléculaire [chaperon-cochaperon-protéine cliente] fonctionnel.

Bien que les protéines de choc thermique soient actives dans les cellules en conditions normales, elles interviennent surtout dans les situations dites de stress cellulaire, induites par exemple par une température trop élevée ou trop basse, un pH anormal, un manque de nutriments ou d'oxygène, la présence de radicaux libres et métaux, ou encore en cas de tumorigénèse et/ou d'apports d'antibiotiques, situations où des protéines vitales peuvent être détériorées.

Est alors observée une surproduction de Hsp qui induit une augmentation de l'activité chaperon. Cette dernière tend à réparer les altérations causées aux protéines clientes ou à accélérer la maturation de protéines impliquées dans les réparations, par des processus dépendants de l'ATP.

En résumé, les Hsp ont donc pour rôle de :

- **donner une conformation mature fonctionnelle à une protéine inactive ou naissante;**
- **protéger la cellule contre l'agression d'un stress environnemental, en assurant un rôle réparateur ou régulateur (par le protéasome).**

Le schéma suivant (Figure 1) récapitule le rôle de la Hsp dans la cellule.

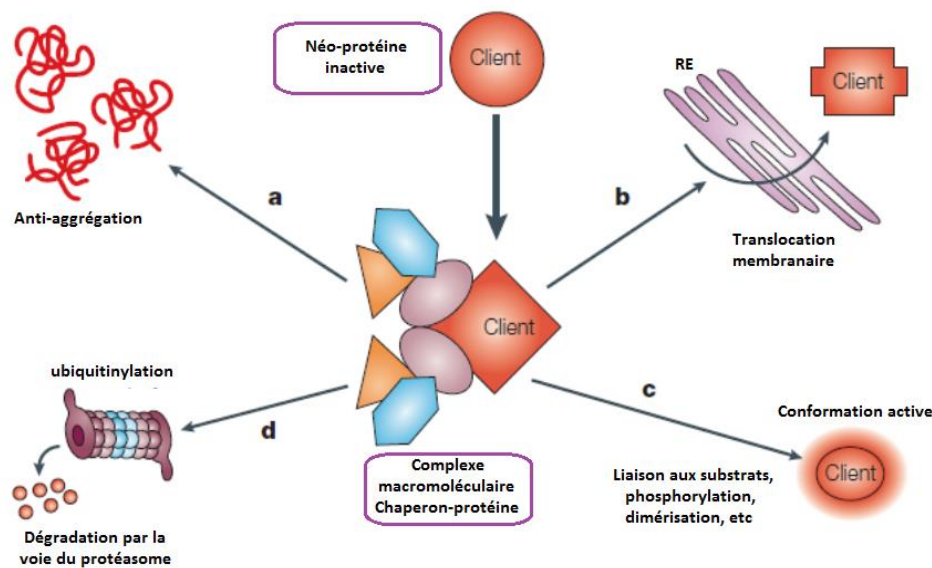


Figure 1 : Rôle de la Hsp90 (d'après²). L'association du chaperon aux protéines clientes peut prévenir la formation d'agrégats (a) ; aider une translocation correcte dans la cellule (b) ; donner une conformation mature aux protéines inactives (c) ; les éliminer par la voie du protéasome quand les dommages sont trop importants (d).

Aujourd'hui est dénombrée une trentaine de protéines de stress classées en quatre familles selon leur masse moléculaire : Hsp27, Hsp60, Hsp70, Hsp90 et Hsp100. Toutes exercent des activités indispensables à la cellule. Nous aborderons ici uniquement le cas des Hsp90.

1. La Hsp90

La Hsp90, ou protéine de choc thermique, est une protéine ubiquitaire qui constitue un des chaperons les plus abondants au sein du règne eucaryote.³ Elle représente 1 à 2% des protéines cytosolubles totales. La famille hautement conservée des Hsp90 résulte, chez l'Homme, de l'expression de quatre gènes codant pour les isoformes **Hsp90 α *** et **Hsp90 β *** cytosoliques⁴ (respectivement induite et constitutive), pour **GRP94*** du reticulum endoplasmique et pour **TRAP1*** (récepteur du facteur de nécrose tumorale associé à la protéine 1) de la matrice mitochondriale. Toutes ces protéines partagent

² Whitesell, L.; Lindquist, S. L. *Nat. Rev. Cancer* **2005**, *5*, 761-772.

³ Garnier, C.; Lafitte, D.; Tsvetkov, P.O. *et al. J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 12208-12214.

⁴ Csermely, P. ; Schnaider, T. ; Csaba, S. ; Prohászka, Z. ; Nardai, G, *Pharmacol. Ther.*, **1998**, *79*, 129-168.

une structure commune et de ce fait, agiraient selon un mode d'action similaire en se liant à des protéines clientes différentes en fonction notamment de leur localisation cellulaire.

La Hsp90 est impliquée à l'état physiologique basal dans divers processus intra- et extracellulaires essentiels à la cellule. Comme nous l'avons vu, elle s'associe à des protéines clientes spécifiques et leur confère les repliements structuraux indispensables à leur rôle biologique. La particularité de la Hsp90 provient de la nature de ses protéines clientes. Celles-ci sont impliquées dans des phénomènes biochimiques indispensables comme la transmission du signal et le contrôle du cycle cellulaire, dans les cellules saines et/ou cancéreuses. Ainsi, la Hsp90 permet le développement d'une tumeur *via* la maturation de protéines clientes oncogènes, ce qui en fait une cible intéressante pour le développement de nouveaux agents antitumoraux. En effet, agir sur la Hsp90 permet d'inhiber simultanément plusieurs voies d'oncogénèses, ce qui en fait une cible thérapeutique originale.

1.1. Activation de la transcription: HSF-1

Dans des conditions normales, la Hsp90 est capable de réguler sa propre expression grâce à sa liaison au facteur de transcription HSF-1 (heat-shock transcription factor HSF-1)⁵. Ce dernier, associé à la Hsp90, s'en sépare en présence d'une protéine cliente mal repliée (ou formant un globule fondu) ou encore agrégée, lors d'un choc. Après phosphorylation, HSF-1 s'associe alors en trimère, forme active du facteur de transcription, migre dans le noyau, se lie au site HSE (heat shock element) promoteur spécifique des gènes codant pour les Hsp : est activée la transcription (Figure 2).

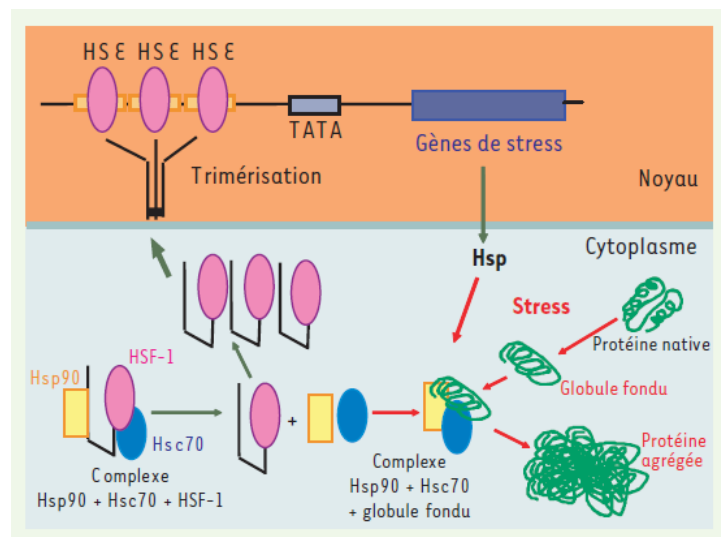


Figure 2 : Rôle de HSF-1 dans la réponse au choc thermique (d'après⁶).

⁵ Young, J. C.; Moarefi, I.; Hartl, F.U. *J. Cell Biol.* **2001**, *154* (2), 267-73.

⁶ Arrigo, A. -P. *Medecine/Science*, **2005**, *21*, 619-625.

1.2. Activité ATPasique de la Hsp90

Dans sa conformation active, la Hsp90 est présente sous forme d'homodimère dans la cellule. Chaque monomère d'Hsp90 est constitué de trois domaines : un domaine N-terminal (ND) hautement conservé dans les espèces, qui est connecté par une séquence d'acide aminés chargés à un domaine médian (MD) conservé et structurellement flexible. Puis vient le domaine C-terminal (CD), proprement dit, nécessaire à la dimérisation. Comme nous le verrons ultérieurement dans ce manuscrit, le domaine N-terminal possède un site de fixation de l'ATP (ATP binding site).

L'activité ATPasique de la Hsp90 est un processus essentiel à la maturation des protéines clientes, et de nombreux changements de conformation sont associés à cette fonction.⁷ La fixation de l'ATP entraîne le passage (ou "switch") d'une conformation ouverte (*open*) à une fermée (*closed*) connue sous le nom de "**clamp***".

Récemment, Buchner *et al.*⁸ ont suggéré une succession de cinq états différents qui précèdent l'hydrolyse de l'ATP (*Schéma 2*). Dans ce modèle, en absence d'ATP, le dimère d'Hsp90 est présent à l'état « relaxé » (*open*, étape 1). L'extrémité N-terminale forme une sorte de couvercle (*lid*, en rouge, *Schéma 2*), au niveau du domaine liant le nucléotide ; ouvert, le site liant l'ATP est accessible. Les extrémités N-terminales ne sont pas alors contraintes. Puis, la liaison de molécules d'ATP (étape 2) entraîne la fermeture de ce couvercle (étape 3), suivie par le rapprochement des deux sites N-terminaux et leur dimérisation (étape 4). L'interaction des domaines N-terminaux avec les domaines médians conduit à la conformation complètement fermée (*closed*, étape 5), qui correspond à la configuration permettant l'activité ATPasique. En effet, cette conformation contrainte permet au résidu d'arginine Arg380 (numérotation correspondant au levure, Arg 400 pour l'Homme),⁹ situé dans le MD, de s'insérer dans le site catalytique du ND et d'interagir avec le phosphate- γ de l'ATP, afin de permettre son hydrolyse. Enfin, les produits (ADP + Pi) sont relâchés, et le chaperon revient à l'état ouvert (*open*).

⁷ Wandinger, S. K.; Richter, K.; Buchner, J. *J. Biol. Chem.* **2008**, *283*, 18473-18477.

⁸ Hessling, M.; Richter, K.; Buchner, J. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2009**, *16*, 287-293.

⁹ Sgobba, M.; Rastelli, G. *ChemMedChem* **2009**, *4*, 1399-1409.

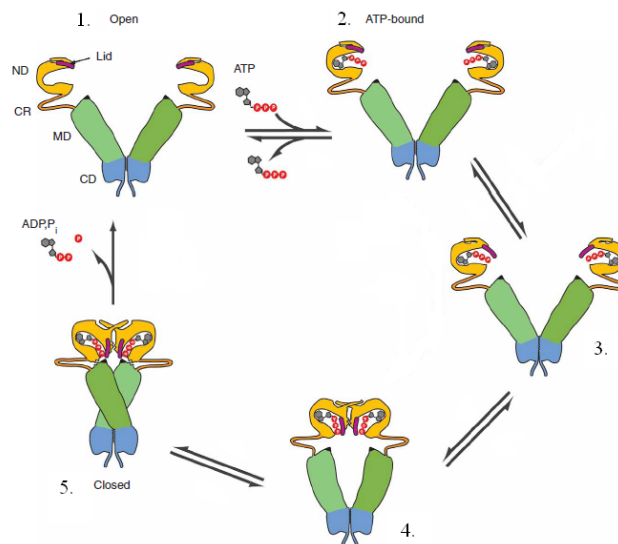


Schéma 2 :Hsp90 : modèle de cycle ATPasique (d'après⁸). Les protéines clientes et les co-chaperons ne sont pas représentés. Légende : Lid (couverture, en rouge), ND (domaine N-terminale, en jaune), CR (région/séquence chargée, en orange), MD (domaine médian, en vert), CD (domaine C-terminal, en bleu).

Par analogie avec le cycle ATPasique de l'ADN gyrase (ou topoisomérase II), un cycle ATPasique de la Hsp90 a été proposé. En effet, l'ADN gyrase, une fois liée à l'ATP, forme également un "clamp moléculaire" autour d'un brin d'ADN ; ce dernier étant libéré après hydrolyse de l'ATP lors de la phase finale du déroulement de l'ADN. Ce mécanisme suggérerait que la fixation de l'ATP à la Hsp90 induit tout d'abord un changement conformationnel qui permet au chaperon de former une liaison stable avec une protéine cliente. Puis, l'hydrolyse de l'ATP permet la libération de la protéine transformée lors de la phase finale du processus.

L'ATP joue donc un rôle primordial pour le fonctionnement de la Hsp90 car il permet le recrutement de co-chaperons et provoque la liaison de la Hsp90 aux protéines clientes. Ceci entraîne, après les modifications structurales assurées par le complexe macromoléculaire, la stabilité conformationnelle des clientes qui leur permettra d'exercer leur fonction biologique.

Bien qu'au cours des dernières années de nombreux progrès aient été réalisés dans la compréhension du mécanisme d'action de la Hsp90 et de son cycle catalytique, plusieurs aspects ne sont toujours pas élucidés et des contradictions persistent.

1.3. Inhibition du site de fixation de l'ATP du chaperon

La Hsp90 adopte deux conformations distinctes en fonction de la nature du complexe formé avec les protéines clientes, dictant ainsi le devenir de la protéine cliente dans la cellule. Lorsque l'ATP se lie à la Hsp90, le complexe impliquant les co-chaperons p23 ou Cdc37^{p50} (cas des récepteurs aux

hormones stéroïdes ou des kinases respectivement), stabilise et protège les protéines clientes. En revanche, une liaison de l'ADP ou d'un inhibiteur du site de fixation de l'ATP (comme la geldanamycine (GM)), favorise une autre conformation où Hsp70 et Hop^{p60} se lient au complexe. L'activité ATP-dépendante de la Hsp90 étant ainsi bloquée, la protéine cliente ne peut se dissocier du complexe. Elle est ubiquitinylée consécutivement au recrutement de ligases (notamment le co-chaperon **CHIP***, *id est* Carboxyl terminus Hsc70-Interactin Protein). Le complexe inactif portant la protéine cliente est alors dirigé vers la voie de dégradation protéasomale (Schéma 3).

Le Schéma 3 récapitule les événements qui suivent l'inhibition du complexe macromoléculaire.

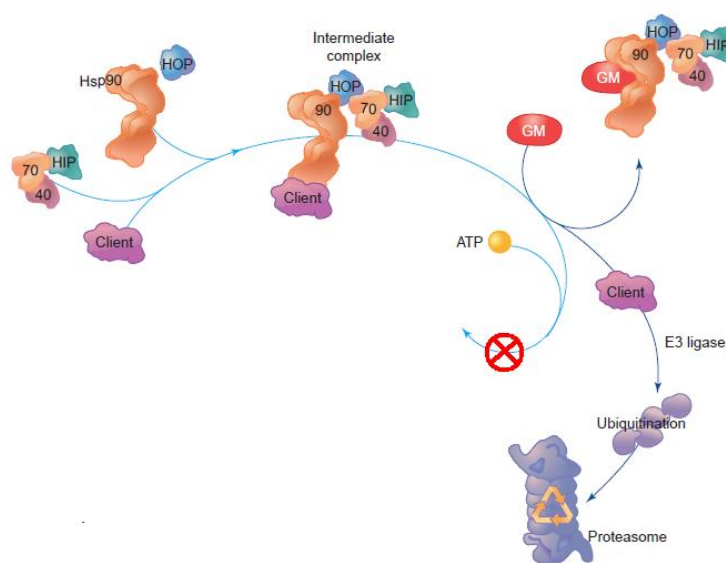


Schéma 3 : La liaison de la geldanamycine (GM), inhibiteur de la Hsp90, empêche l'interaction de l'ATP au site de fixation dans le domaine N-terminal et son hydrolyse. Cela engendre un blocage du complexe intermédiaire et la dégradation de la protéine cliente par la voie du protéasome.

Il est à noter que la dégradation des protéines clientes peut avoir lieu même en absence d'inhibition du chaperon, dans le cadre de protéines trop endommagées par exemple. Des considérations énergétiques entrent certainement en jeu lorsque la cellule choisit entre repliement ou dégradation du substrat : il est probablement plus rentable et moins hasardeux pour la cellule de dégrader et re-synthétiser une protéine très endommagée plutôt que d'essayer de la replier au prix d'une consommation très élevée d'ATP.⁸

1.4. Structure du chaperon

Récemment, la Hsp90 de la levure a été co-cristallisée dans sa totalité avec un analogue non hydrolysable de l'ATP (AMP-PNP) et le co-chaperon p23/Sba1¹⁰ (Figure 3). À ce jour, la structure complète de la Hsp90 humaine n'est pas connue et différents inhibiteurs ont pu être co-cristallisés avec la partie N-terminale. La Hsp90 est bien un homodimère dont les principaux contacts inter-monomères sont assurés par les 190 résidus C-terminaux. Chaque monomère d'Hsp90 est constitué de trois domaines : un domaine N-terminal hautement conservé dans les espèces, d'environ 25 kD, qui est connecté à un domaine médian conservé et structurellement flexible de 35 kD. Puis vient le domaine C-terminal, proprement dit, très conservé de 12 kD nécessaire à la dimérisation (Figure 3)^{5,11}. Une séquence chargée relie le domaine N-terminal au domaine médian.

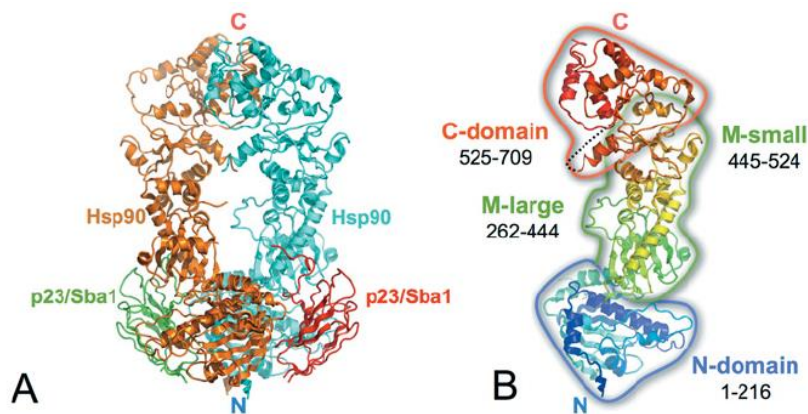


Figure 3 : (A) Complexe d'Hsp90-p23/Sba1 co-cristallisé avec un analogue non hydrolysable d'ATP; (B) Représentation schématique de la structure du monomère d'Hsp90 (d'après¹²).

- 1.4.1 Domaine N-terminal

À ce jour, ce domaine est le plus étudié et le mieux connu. Les structures des domaines N-terminaux isolés des Hsp90 humaine et de levure^{13,14} ont été déterminées par cristallographie, ainsi que

¹⁰ Ali, M.M.U. ; Roe, S.M. ; Vaughan, C.K. ; Meyer, P. ; Panaretou, B. ; Piper, P.W. ; Prodromou, C. ; Pearl, L.H. ; *Nature*, **2006**, *440*, 1013-1017.

¹¹ Meyer, P. ; Prodromou, C. ; Hu, B. ; Vaughan, C. ; Roe, S.M. ; Panaretou, B. ; Piper, P.W. ; Pearl, L.H. ; *Mol. Cell*, **2003**, *11*, 647-658.

¹² Pearl, L. H. ; Prodromou, C. ; Workman, P. *Biochem. J.* **2008**, *410*, 439-453.

¹³ Prodromou, C. ; Roe, S.M. ; O'Brien, R. ; Ladbury, J.E. ; Piper, P.W. ; Pearl, L.H. ; *Cell*, **1997**, *90*, 65-75.

¹⁴ Prodromou, C. ; Panaretou, B. ; Chohan, S. ; Siligardi, G. ; O'Brien, R. ; Ladbury, J.E. ; Roe, S.M. ; Piper, P.W. ; Pearl, L.H. ; *The EMBO Journal*, **2000**, *19*, 4383-4392.

celles des complexes du domaine N-terminal lié à des nucléotides (ADP) ou des inhibiteurs (geldanamycine,¹⁵ radicicol,¹⁶ NVP-AUY922,¹⁷ PU-3¹⁸).

Le domaine N-terminal contient un site de liaison pour l'ATP¹³ (dont l'hydrolyse produit l'ADP qui fournit l'énergie nécessaire au fonctionnement de la Hsp90). Ce site ATPasique présente une homologie structurale avec celui des protéines appartenant à la superfamille d'ATPases connues sous l'acronyme de GHKL (ADN Gyrase, Hsp90, Histidine Kinase, MutL).¹³ Les résidus impliqués dans la liaison et l'hydrolyse de l'ATP sont connus comme « Bergerat fold » et sont très conservés dans cette superfamille.¹⁹ Les études structurales montrent que l'ADP adopte une conformation pliée (*folded*) totalement inhabituelle au niveau du groupement phosphate en β , et qui n'est pas observée dans d'autres ATPases, telles que les kinases ou la Hsp70 (Figure 4, c).²⁰ De plus, il a été aussi montré que contrairement à d'autres ATPases, comme les protéines kinases, la Hsp90 possède un motif particulier permettant la liaison de l'ATP d'une manière particulière. En effet, c'est le phosphate γ qui sert de point de fixation dans le site et non la base purique comme dans les autres cas.

¹⁵ Jez, J.M. ; Rastelli, G. ; Stroud, R.M. ; Santi, D.V. ; *Chem. Biol.*, **2003**, *10*, 361-368.

¹⁶ Roe, S. M. ; Prodromou, C. ; O'Brien, R. ; Ladbury, J.E. ; Piper, P.W. ; Pearl, L. H. ; *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 260-266.

¹⁷ Brough, P. A.; Aherne, W.; Barril, X.; Borgognoni, J.; Boxall, K.; Cansfield, J. E.; Cheung, K. M.; Collins, I.; Davies, N. G.; Drysdale, M. J.; Dymock, B.; Eccles, S. A.; Finch, H.; Fink, A.; Hayes, A.; Howes, R.; Hubbard, R. E.; James, K.; Jordan, A. M.; Lockie, A.; Martins, V.; Massey, A.; Matthews, T. P.; McDonald, E.; Northfield, C. J.; Pearl, L. H.; Prodromou, C.; Ray, S.; Raynaud, F. I.; Roughley, S. D.; Sharp, S. Y.; Surgenor, A.; Walmsley, D. L.; Webb, P.; Wood, M.; Workman, P.; Wright, L. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 196-218.

¹⁸ Wright, L.; Barril, X.; Dymock, B.; Sheridan, L.; Surgenor, A.; Beswick, M.; Drysdale, M.; Collier, A.; Massey, A.; Davies, N.; Fink, A.; Fromont, C.; Aherne, W.; Boxall, K.; Sharp, S.; Workman, P.; Hubbard, R. E. *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 775-785.

¹⁹ Bergerat, A.; de Massy, B.; Gadelle, D.; Varoutas, P. C.; Nicolas, A.; Forterre, P. *Nature* **1997**, *386*, 414-417.

²⁰ Chene, P. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 665-673.

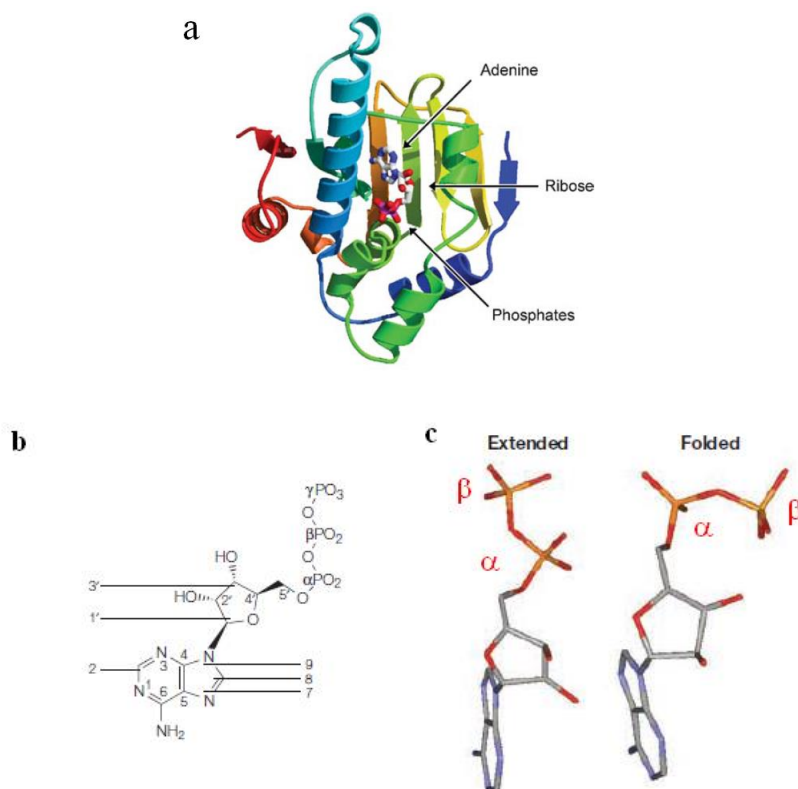


Figure 4 : a. Structure cristallographique du domaine N-terminal (d'après²¹) ; b. structure de l'ATP et numérotation chimique ; c. conformations étendue (extended) ou pliée (folded) du groupement phosphate de l'ADP (d'après²⁰).

- 1.4.2 Domaine médian

Ce domaine est relié au site N-terminal par une séquence chargée, qui varie en longueur et en composition, en fonction des espèces et des isoformes. Une analogie avec la gyrase B ainsi que des études de mutagenèse^{11, 22} indiquent que le segment médian est un site essentiel pour les interactions avec une protéine cliente *via* des résidus hydrophobes.

La séquence chargée joue, d'une part un rôle dans la fixation de l'ATP au niveau du site N-terminal et d'autre part augmente l'affinité du site N-terminal pour l'ATP en conférant à ce site une conformation particulière. En effet, après fixation de l'ATP au niveau N-terminal, la région chargée modifie la conformation de ce site et empêche ainsi l'approche d'une seconde molécule d'ATP. Cette région chargée joue donc un rôle essentiel dans la régulation de la fonction chaperon de la Hsp90.

²¹ Pearl, L. H.; Prodromou, C. *Annu. Rev. Biochem.* **2006**, *75*, 271-294.

²² Sato S, Fujita N., Tsuruo T. ; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2000**, *97*, 10832-10837.

- 1.4.3. Domaine C-terminal

La structure du domaine C-terminal est actuellement inconnue pour la Hsp90 humaine. En revanche, celle de son homologue HtpG d'*E. Coli* a été déterminée.²³ Il comporte le domaine de dimérisation des monomères d'Hsp90.²⁴ De par cette homologie structurale et fonctionnelle, le domaine C-terminal de la Hsp90 humaine est supposé être similaire.

L'existence d'un second site de fixation de l'ATP au niveau du domaine C-terminal de la Hsp90 est hypothétique et très controversée mais est avancée par plusieurs groupes.^{25,26,27} Cependant, du fait qu'aucune structure cristalline avec des inhibiteurs de ce site ATPasique n'a été publiée, la connaissance structurale et fonctionnelle de ce site reste limitée.

La première équipe à proposer l'existence d'un deuxième site ATPasique, en dehors du domaine N-terminal, fut celle de Len Neckers.^{25,26} Sur la base d'une forte similarité structurale entre le site ATPasique N-terminal de la Hsp90 et celui de l'ADN gyrase B, Neckers *et al.* ont étudié l'éventuelle fixation de la novobiocine (NVB), inhibiteur connu de l'ADN gyrase B, à la Hsp90. Par des expériences de chromatographie d'affinité en phase solide entre la novobiocine, immobilisée sur support de sepharose²⁸ et la Hsp90, ils ont ainsi découvert qu'il existait une interaction mutuelle (Figure 5).

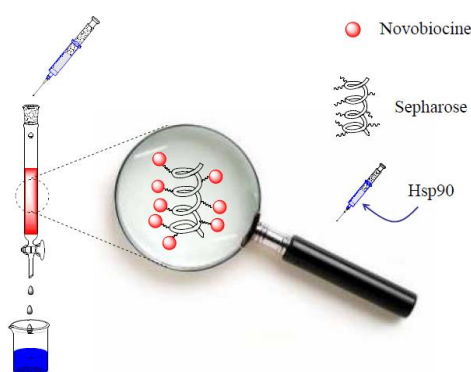


Figure 5 : Représentation simplifiée de l'expérience de chromatographie d'affinité décrite par Neckers (d'après²⁶).

En effet, l'ajout d'ATP au complexe [NVB-sépharose/Hsp90] permettait de décrocher la Hsp90. En revanche, l'ajout de la geldanamycine (GM) et du radicicol (RD), des inhibiteurs très affins du site

²³ Harris, S.F. ; Shiau, A.K. ; Agard, D.A. ; *Structure*, **2004**, 12, 1087-1097.

²⁴ Minami, Y. ; Kimura, Y. ; Kawaski, H. ; Suzuki, K. ; Yahara, I. ; *Mol. Cell. Biol.*, **1994**, 14, 1459-1464.

²⁵ Marcu, M. G.; Schulte, T. W.; Neckers, L. *J. Natl. Cancer. Inst.* **2000**, 92, 242-248.

²⁶ Marcu, M. G.; Chadli, A.; Bouhouche, I.; Catelli, M.; Neckers, L. M. *J. Biol. Chem.* **2000**, 275, 37181-37186.

²⁷ Allan, R. K.; Mok, D.; Ward, B. K.; Ratajczak, T. *J. Biol. Chem.* **2006**, 281, 7161-7171.

²⁸ Staudenbauer, W. L.; Orr, E. *Nucleic Acids Res.* **1981**, 9, 3589-3603.

N-terminal de la Hsp90, n'entraînait aucun décrochage de la Hsp90. Cette expérience laisse penser que les domaines de liaison de la NVB sont différents de ceux de la GM et du RD.

D'autres essais avec des formes tronquées de la Hsp90 ont successivement permis de comprendre que ce site de liaison se situerait du côté C-terminal, à proximité du domaine de dimérisation (Figure 6). Plusieurs mutations du site N-terminal conduisant à empêcher la liaison avec la GM et le RD ont été testées en présence de la NVB. Les Hsp90s mutées ont montré une capacité égale, voire supérieure, à se lier à la NVB (fixée sur sépharose) par rapport à la protéine originale (Figure 6, b). Avant de démontrer que le domaine N-terminal ne se fixait pas à la NVB (Figure 6, c), l'expérience a été réalisée avec plusieurs fragments C-terminaux de la Hsp90. Ceci a révélé que le site de liaison de la NVB est compris entre les acides aminés 538 et 728 (Figure 6, h).

Pour confirmer les résultats précédents, les fragments C-terminaux qui liaient la NVB ont été passés sur une résine de sépharose greffée de molécules d'ATP. Les résultats démontrent une compétition entre les molécules d'ATP et NVB pour ces fragments C-terminaux.²⁶

Un fragment possédant la séquence chargée (liant le domaine médian au N-terminal), mais pas le domaine N-terminal (a.a. 221-728) n'a pas montré d'interaction avec l'ATP ni avec la NVB (Figure 6, d). Cela suggère que cette séquence pourrait réguler l'accès au deuxième site ATPasique C-terminal.

Fragments d'Hsp90			Liaison à la NVB - Sepharose	
	N	C		
a.	1	728	Wt	+
b.	X		G182D	++
c.	222		1 - 222	-
d.	221		$\Delta 1$	-
e.	303		$\Delta 2$	++
f.	380		$\Delta 3$	++
g.	380	539	$\Delta 3 - \Delta 4$	-
h.		538	$\Delta 4$	++

Figure 6 : Liste de fragments d'Hsp90 utilisés dans les études d'affinité avec la NVB immobilisée sur sépharose. La délétion d'un acide aminé est indiquée par une croix.

Alors que le domaine N-terminal est très spécifique pour l'ATP, Söti *et al.*²⁹ ont montré que le C-terminal fixe les purines mais également les pyrimidines (GTP et UTP de préférence).

²⁹ Söti, C.; Vermes, A.; Haystead, T. A.; Csermely, P. *Eur. J. Biochem.* **2003**, *270*, 2421-2428.

Jusqu'à maintenant, il est donc impossible de pouvoir caractériser clairement le domaine C-terminal de la Hsp90, du fait que la novobiocine ne présente pas une assez bonne affinité avec celle-ci empêchant toute co-cristallisation. Actuellement, les études sont faites sur des modèles de Hsp90 supposées proches notamment celles : de levure (grp94) ou encore de bactérie de type E. coli (htpG). Ces deux dernières homologues ont pu notamment être cristallisées et il est élaboré à partir de celles-ci des modèles possibles de la Hsp90 humaine.

Récemment, Blagg *et al.*³⁰ ont pu grâce à des analogues photo-activables de la novobiocine (comportant une fonction azide) fournir des informations quant à la présence de ce site au niveau du domaine C-terminal. Pour cela, ils se sont basés sur la htpG tronqué et par des études de photo-affinité, ils ont pu corroborer les résultats obtenus jusqu'à maintenant sur ce nouveau site.

La Figure 7 dresse une liste des points principaux concernant la structure du chaperon qui ont été abordés dans ce paragraphe.

Acide aminé	1	210	272	629	732
Domaines					
Site de liaison de petites molécules	Nucléotides, GA analogues, RD, Purines, Pyrazoles-isoxazoles, Benzamides...		γ -phosphate de l'ATP		Nucléotides, Novobiocine, 4-TCNA, cisplatine
Fonctions biochimiques	ATPase, Liaison aux Co-chaperons		Espaceur flexible (linker)	Liaison aux protéines clientes, Liaison aux Co-chaperons, Activation de l'activité ATPasique	Dimérisation, Liaison aux Co-chaperons, Liaison aux protéines clientes ???, ATPase ???

Figure 7 : Structure d'homodimère de la Hsp90. R.C. fait allusion à la séquence (région) chargée, qui lie le domaine N-terminal au domaine médian (d'après³).

2. Protéines clientes de la Hsp90

La Hsp90 montre une nette spécificité vis-à-vis de protéines impliquées dans la transduction du signal et le cycle cellulaire. C'est le cas par exemple de (des):

- *récepteurs des hormones stéroïdes qui sont impliqués dans la transcription des gènes correspondants et donc dans un processus de transduction du signal** ;

³⁰ Matts, R.L.;Dixit, A.; Peterson, L.B.;Sun, L.; Voruganti, S.; Kalyanaraman, P.; Hartson, S.D.; Verkhivker, G.M., Blagg, B.S.J. *ACS Chem. Biol* **2011**, 6, 800-807.

- *nombreuses Ser/Thr kinases, impliquées d'une part dans le processus de transduction du signal : citons Raf-1* (messager intracellulaire dans la voie de signalisation des MAPK*), Akt* (kinase soluble), ErbB2* (kinase transmembranaire) et d'autres part dans la régulation du cycle cellulaire, comme Cdk-4* (qui agit au niveau de la phase G1), Myt1* (kinase qui agit au niveau de la phase G2) et PLK* (kinase de régulation cellulaire, agissant au niveau de la phase G2/M).*

Il existe d'autres protéines qui ne sont ni récepteurs, ni kinases mais qui sont également très impliquées dans la transduction du signal ou le contrôle du cycle cellulaire. C'est le cas du facteur de transcription **p53***, protéine « gardienne du génome » qui détecte l'ADN endommagé des cellules, de la protéine **Rb*** (retinoblastoma protein, protéine de régulation cellulaire) impliquée au niveau G1/S du cycle cellulaire ou encore de **HIF-1α*** (Hypoxia Induced Factor 1, produit par la cellule tumorale en réponse à l'hypoxie).

La diversité (nature et localisation) des principales protéines clientes de la Hsp90, impliquées dans la transduction du signal, est représentée dans le *Schéma 4*.

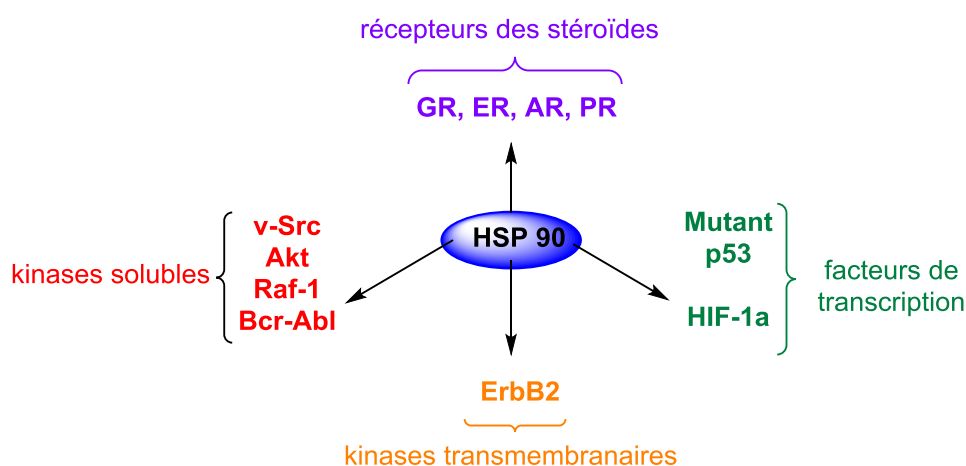


Schéma 4 : Quelques protéines clientes de la Hsp90 (d'après³¹).

Les protéines clientes de la Hsp90 sont impliquées dans de nombreuses fonctions biologiques telles que la **motilité cellulaire***, l'**apoptose***, l'**angiogenèse***...³² Aujourd'hui, plus de 200 protéines clientes de la Hsp90 sont identifiées,³³ dont la **plupart, mutées et/ou surexprimées, sont impliquées dans les processus tumoraux.**

³¹ Neckers, L. *Trends Mol. Med.* **2002**, *8*, S55-S61.

³² Maloney, A. ; Workman, P. *Exp. Opin. Biol. Ther.*, **2002**, *2*, 3-24.

³³ Messaoudi, S.; Peyrat, J. F.; Brion, J. D.; Alami, M. *Anticancer Agents Med. Chem.* **2008**, *8*, 761-782.

À ce jour, seule l'association entre la Hsp90 et une protéine, ainsi que son éventuelle dégradation consécutive à l'action d'inhibiteurs de la Hsp90, sont les seuls critères d'appartenance de cette protéine à la famille des protéines clientes de la Hsp90.

Les modèles actuels d'interaction de protéines clientes avec la Hsp90 concernent :

- les récepteurs des hormones,
- les protéines kinases, moins connues que les précédents.

Les récepteurs des hormones stéroïdes (RS) doivent s'associer avec la Hsp90 pour former un complexe mature capable de fixer un ligand stéroïdien.³⁴ La fixation du stéroïde entraîne la dissociation du complexe (RS-Hsp90) et la dimérisation du récepteur, engendrant éventuellement la migration vers le noyau, la liaison à l'ADN et la transcription génique. Dans le cas des protéines kinases, comme Raf-1, il semble que l'association avec la Hsp90 soit importante pour leur maturation et le maintien d'un repliement correct. L'inhibition de la Hsp90 conduit à la dégradation protéasomale des protéines clientes (récepteurs des stéroïdes et kinases), *via* le recrutement d'une ligase (CHIP carboxyl terminus of Hsc70 interacting protein) qui adresse le complexe vers la dégradation³⁵ après ubiquitinylation.

2.1. Conséquences de l'inhibition de la Hsp90

Comme nous l'avons mentionné, le rôle fondamental de la Hsp90 consiste à s'associer aux protéines altérées pour en prévenir l'agrégation, rétablir si possible leur conformation active ou les éliminer par la voie du protéasome, quand les dommages sont trop importants. Ces fonctions font de la Hsp90 une cible thérapeutique très intéressante, et justifient la recherche et le développement de nouveaux inhibiteurs. Deux domaines d'application sont visés aujourd'hui : le cancer et les maladies neurodégénératives.

³⁴ Picard, D. ; Khursheed, B. ; Garabedian, M.J. ; Fortin, M.G. ; Lindquist, S. ; Yamamoto, K.R. ; *Nature*, **1990**, *348*, 166-168.

³⁵ Connell, P. ; Ballinger, C.A. ; Jiang, J. ; Wu, Y. ; Thompson L.J. ; Hohfeld, J. ; Patterson, C. ; *Nat. Cell. Biol.*, **2001**, *3*, 93-96.

a. Hsp90 et cancers

- *Implication de la Hsp90*

La prolifération d'une cellule normale est contrôlée par des « systèmes régulateurs » perturbés en cas de cancers. Ainsi, la transformation d'une cellule normale en cellule maligne est un processus qui implique des altérations génétiques qui modifient ces processus clés dans la cellule.

Cet effet dramatique sur la prolifération cellulaire aboutit à la reconnaissance de six caractères (ou "empreintes") phénotypiques essentiels conduisant au développement d'une tumeur maligne.³⁶ Pour chaque caractère, au moins une protéine cliente de la Hsp90 ayant la capacité de réguler le processus en question, a été identifiée (*Schéma 5*).

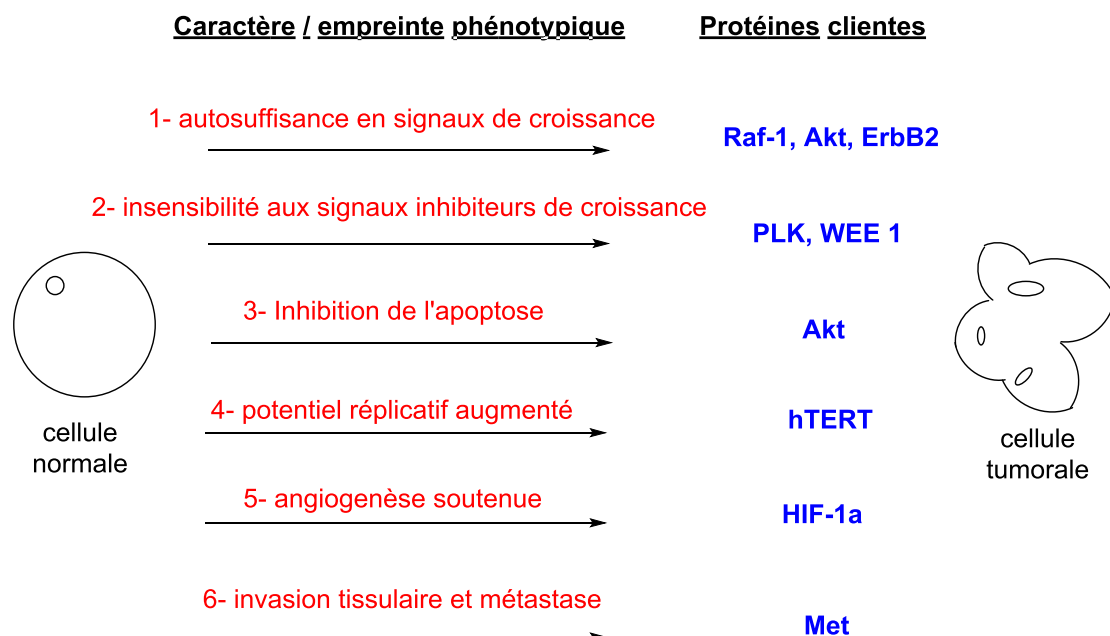


Schéma 5 : Les six caractères (ou "empreintes") du phénotype tumoral.

PLK* : Polo-1 kinase ; hTERT* : Human telomerase reverse transcriptase ; WEE 1* ; Met*.

Les agents anti-tumoraux actuels ciblent au moins une de ces empreintes, mais pour l'instant, aucun agent anti-tumoral ne cible encore les six simultanément. Etant donné que plusieurs voies de signalisation sont non-fonctionnelles dans le cas des cancers, il serait intéressant de trouver une cible biologique impliquée dans la plupart des caractères oncogéniques. **C'est potentiellement le cas de la Hsp90, dont l'inhibition permettrait de cibler simultanément les différentes marques du cancer, en bloquant le fonctionnement de nombreuses protéines oncogènes.** Un blocage simultané de plusieurs

³⁶ Hanahan, D. ; Weinberg, R.A. ; *Cell*, **2000**, *100*, 57-70.

points de régulation permettrait d'induire l'arrêt du cycle cellulaire et de l'apoptose dans les cellules cancéreuses, *via* une dégradation des protéines clientes par le protéasome.

- ***Inhibiteurs de la Hsp90 : activité antitumorale***

Le chaperon moléculaire Hsp90 joue un rôle important dans le développement, le maintien et la progression d'un cancer.³⁷ La plupart des agents antitumoraux ciblent une seule voie de signalisation ou agissent au niveau d'une cible moléculaire particulière au sein d'une voie, laissant ainsi apparaître un phénomène de résistance de la cellule cancéreuse à l'action du principe actif. Contrairement à ces stratégies thérapeutiques, l'inhibition de la Hsp90 surexprimée dans les cellules oncogéniques entraînerait une déplétion simultanée de plusieurs protéines clientes associées à un ou à plusieurs phénotypes tumoraux. Ainsi, la cellule tumorale ne pourrait plus contourner la voie de signalisation défectueuse en empruntant une voie de signalisation alternative et ceci conduirait à un effet antitumoral significatif (*via* la dégradation protéasomale des protéines clientes oncogènes). **Cette hypothèse est à l'origine du développement de nouveaux agents thérapeutiques ciblant la Hsp90.**

Aujourd'hui, si les mécanismes de l'inhibition de la Hsp90 sont mieux compris, les conséquences de cette inhibition et le mécanisme de l'activité antitumorale des inhibiteurs sont très complexes et ne restent que partiellement élucidés.

Les effets de l'inhibition de la Hsp90, souvent spécifiques de la lignée cellulaire, dépendent des données génétiques et des particularités biochimiques des cellules tumorales. Cependant, si l'impact des inhibiteurs est spécifique des lignées cellulaires (par exemple, une perturbation du cycle cellulaire plutôt qu'une altération de la transduction du signal), ils conduisent toujours à l'arrêt de la prolifération et expliquent l'activité antitumorale.

L'angiogenèse joue un rôle essentiel dans le phénomène de croissance tumorale. Ce processus consiste en la formation de nouveaux vaisseaux à partir de capillaires préexistants (phénomène de néo-vascularisation). Il a été montré que l'inhibition de la Hsp90 conduit à la dégradation de Hif-1 qui amorce la « cascade angiogénique » fortement impliquée dans le développement d'une tumeur.

Aussi, puisque l'invasion des cellules tumorales et l'angiogénèse sont des particularités essentielles du phénotype malin, le blocage de ces processus par des inhibiteurs de la Hsp90 contribuerait d'une manière considérable au développement d'une activité antitumorale.

- ***Sélectivité tumorale des inhibiteurs de la Hsp90***

³⁷ Ferrarini, M. ; Heltai, S. ; Zocchi, M.R. ; Rugarli, C. ; *Int. J. Cancer*, **1992**, 51, 613-619.

Les études réalisées sur des modèles animaux de xénogreffes de tumeur humaine, ont montré que les inhibiteurs de la Hsp90 s'accumulaient dans les cellules tumorales de manière très sélective.³⁸ C'est le cas du 17-AAG dont la distribution est plus importante dans les cellules cancéreuses que dans les cellules saines.

En 2003, Kamal *et al.* rapportent que la Hsp90 issue de cellules tumorales présente une affinité pour des inhibiteurs du site N-terminal (17-AAG), environ 100 fois supérieure à celle de la Hsp90 des cellules normales.³⁹ Ils montrent que la Hsp90 des cellules cancéreuses se trouve sous forme de complexe multi-chaperons, c'est-à-dire liée à des protéines clientes et des protéines partenaires (*Schéma 6*), tandis que la Hsp90 issue de cellules saines se trouve sous sa forme libre homodimérique. Le complexe multiprotéique d'origine tumorale, présente une activité ATPasique considérablement augmentée par rapport à celle de la Hsp90 homodimérique et une affinité également accrue pour les inhibiteurs. Ainsi, l'activité ATPasique des complexes multiprotéiques des cellules cancéreuses est inhibée par la 17-AAG à des concentrations largement inférieures à celles nécessaires à l'inhibition de la Hsp90 des cellules saines.

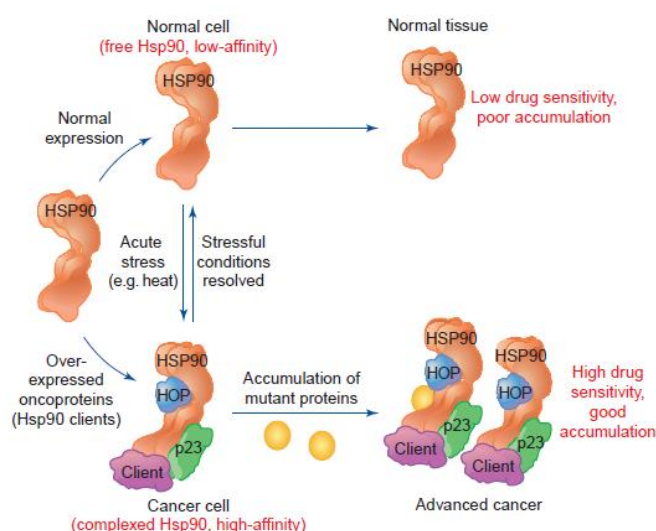


Schéma 6 : Importance de la forme multi-chaperon dans les cellules cancéreuses (d'après³⁹).

Dans une cellule tumorale, les complexes multi-chaperons présenteraient donc la Hsp90 dans une conformation hautement affine, avec une activité ATPasique augmentée, ce qui faciliterait la progression maligne en permettant la maturation des protéines oncogènes plus efficacement. En effet, puisque les protéines clientes oncogènes de la Hsp90 sont surexprimées dans les cellules cancéreuses, celles-ci sont très dépendantes de cette machinerie super-chaperon pour continuer leur croissance.

³⁸ Chiosis, G. ; Huezo, H ; Rosen, N. ; Mimnaugh, E. ; Whitesell, L. ; Neckers, L. ; *Mol. Cancer Ther.*, **2003**, 2, 123-129.

³⁹ Kamal, A. ; Thao, L. ; Sensintaffar, J. ; Zhang, L. ; Boehm, M.F. ; Fritz, L.C. ; Burrows, F.J. ; *Nature*, **2003**, 425, 407-410.

Dans les tissus normaux, la Hsp90 resterait dans un état homodimérique latent, non complexé. Ces observations expliqueraient la sélectivité tumorale observée pour la 17-AAG.

Ces données suggèrent que la Hsp90 des cellules cancéreuses peut être ciblées de manière sélective. Cependant, l'index thérapeutique d'un inhibiteur ne pourra être évalué qu'en stade clinique.

b. Hsp90 et maladies neurodégénératives

Les maladies neurodégénératives affectent le fonctionnement du système nerveux de façon progressive au cours de son évolution. Le processus en cause consiste généralement en une détérioration du fonctionnement des cellules nerveuses, en particulier les neurones, conduisant à leur mort cellulaire. La conséquence pour le malade est donc une altération progressive souvent irréversible des fonctions « nerveuses » pouvant conduire au décès. La mort neuronale dans ces maladies est due à plusieurs causes possibles, mais un point commun est la présence et l'accumulation d'agrégats de protéines altérées (plaques β -amyloïdes et des dégénérescences neurofibrillaires⁴⁰) qui induisent une forte cytotoxicité.⁴¹

Le rationnel qui lie l'Hsp90 à la maladie d'Alzheimer, se fonde sur le concept qu'une surexpression de protéines de choc thermique Hsp90/Hsp70 (suite à l'activation du facteur de transcription HSF-1, aboutirait à la solubilisation des agrégats de protéines (β -amyloïde et protéine Tau), et au rétablissement de la conformation active des protéines dénaturés ou à leur dégradation.^{41,42,43}

Deux analogues structuraux de la novobiocine, le A4 et le KU32 (Figure 10), ont montré une appréciable activité neuroprotectrice vis-à-vis de la toxicité induite par des plaques β -amyloïdes.^{44,45} Ces composés, qui ne possèdent pas de toxicité cellulaire (à une concentration de 100 μ M), induisent une augmentation des niveaux de Hsp90 à des concentrations 1000 fois inférieures à celles nécessaires pour la dégradation des protéines clientes.

II. Inhibiteurs de la Hsp90

Au cours de la dernière décennie, la Hsp90 est passée du statut de cible thérapeutique émergente à celui de « *blockbuster* » en chimie thérapeutique. En effet, non seulement étudiée en

⁴⁰ Mattson, M. P. *Nature*, **2004**, *430*, 631-639.

⁴¹ Peterson, L. B.; Blagg, S. J. B. *Future Med. Chem.* **2009**, *1*, 267-283.

⁴² Dou, F.; Netzer, W. J.; Tanemura, K.; Li, F.; Hartl, F. U.; Takashima, A.; Gouras, G. K.; Greengard, P.; Xu, H. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* **2003**, *100*, 721-726.

⁴³ Salminen, A.; Ojala, J.; Kaarniranta, K.; Hiltunen, M.; Soininen, H. *Progress in Neurobiol.* **2011**, *93*, 99-110

⁴⁴ Ansar, S.; Burlison, J. A.; Hadden, M. K.; Yu, X. M.; Desino, K. E.; Bean, J.; Neckers, L.; Audus, K. L.; Michaelis, M. L.; Blagg, B. S. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1984-1990.

⁴⁵ Lu, Y.; Ansar, S.; Michaelis, M. L.; Blagg, B. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1709-1715.

recherche fondamentale,^{46,47,48,49} elle l'est aussi dans le domaine de la recherche appliquée, par d'importants groupes pharmaceutiques.^{50,51,52}

Des dizaines d'articles concernant des nouvelles molécules inhibitrices du chaperon sont publiés chaque année et le nombre d'inhibiteurs et de séries chimiques s'élargit jour après jour. La finalité de ce chapitre n'est pas d'énumérer de manière exhaustive tous les inhibiteurs actuels, ce travail ayant déjà été l'objet de plusieurs revues.^{33,53,54,55,56}

Dans ce sous-chapitre, nous présenterons, dans une première partie, les inhibiteurs du site N-terminal de la Hsp90 en focalisant notre attention sur quelques molécules clés en phase clinique. Dans une seconde partie, nous décrirons les inhibiteurs du domaine C-terminal, en insistant plus particulièrement sur les analogues de la novobiocine.

1. Inhibiteurs du domaine N-terminal de la Hsp90

Actuellement, quatorze inhibiteurs de la Hsp90 sont en cours d'évaluation clinique. Seule la tanespimycine (17-AAG, KOS-953) et son analogue hydroquinone la rétaspmimycine (IPI-504), l'alvespimycine (17-DMAG, KOS-1022), la purine BII021, le 4,5-diphénylisoxazole NVP-AUY922 et le phényl tétrahydroindazolone SNX-5422 sont connus (Figure 8). Les structures des autres composés restant toujours protégées ne sont pas accessibles.

⁴⁶ Immormino, R. M.; Kang, Y.; Chiosis, G.; Gewirth, D. T. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4953-4960.

⁴⁷ Hargreaves, R. H.; David, C. L.; Whitesell, L. J.; Labarbera, D. V.; Jamil, A.; Chapuis, J. C.; Skibo, E. B. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2492-2501.

⁴⁸ Barluenga, S.; Wang, C.; Fontaine, J. G.; Aouadi, K.; Beebe, K.; Tsutsumi, S.; Neckers, L.; Winssinger, N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2008**, *47*, 4432-4435.

⁴⁹ Cikotiene, I.; Kazlauskas, E.; Matulienė, J.; Michailovienė, V.; Torresan, J.; Jachno, J.; Matulis, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1089-1092.

⁵⁰ Tian, Z. Q.; Wang, Z.; MacMillan, K. S.; Zhou, Y.; Carreras, C. W.; Mueller, T.; Myles, D. C.; Liu, Y. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3265-3273.

⁵¹ Lundgren, K.; Zhang, H.; Brekken, J.; Huser, N.; Powell, R. E.; Timple, N.; Busch, D. J.; Neely, L.; Sensintaffar, J. L.; Yang, Y. C.; McKenzie, A.; Friedman, J.; Scannevin, R.; Kamal, A.; Hong, K.; Kasibhatla, S. R.; Boehm, M. F.; Burrows, F. J. *Mol. Cancer Ther.* **2009**, *8*, 921-929.

⁵² Barril, X.; Beswick, M. C.; Collier, A.; Drysdale, M. J.; Dymock, B. W.; Fink, A.; Grant, K.; Howes, R.; Jordan, A. M.; Massey, A.; Surgenor, A.; Wayne, J.; Workman, P.; Wright, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2543-2548.

⁵³ Taldone, T.; Sun, W.; Chiosis, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2225-2535.

⁵⁴ Amolins, M. W.; Blagg, B. S. *Mini Rev. Med. Chem.* **2009**, *9*, 140-152.

⁵⁵ Janin, Y. L. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7503-7512.

⁵⁶ Messaoudi, S.; Peyrat, J.-F.; Brion, J.-D.; Alami, M. *Expert Op. Ther. Pat.* **2011**, *21*, 1501-1542.

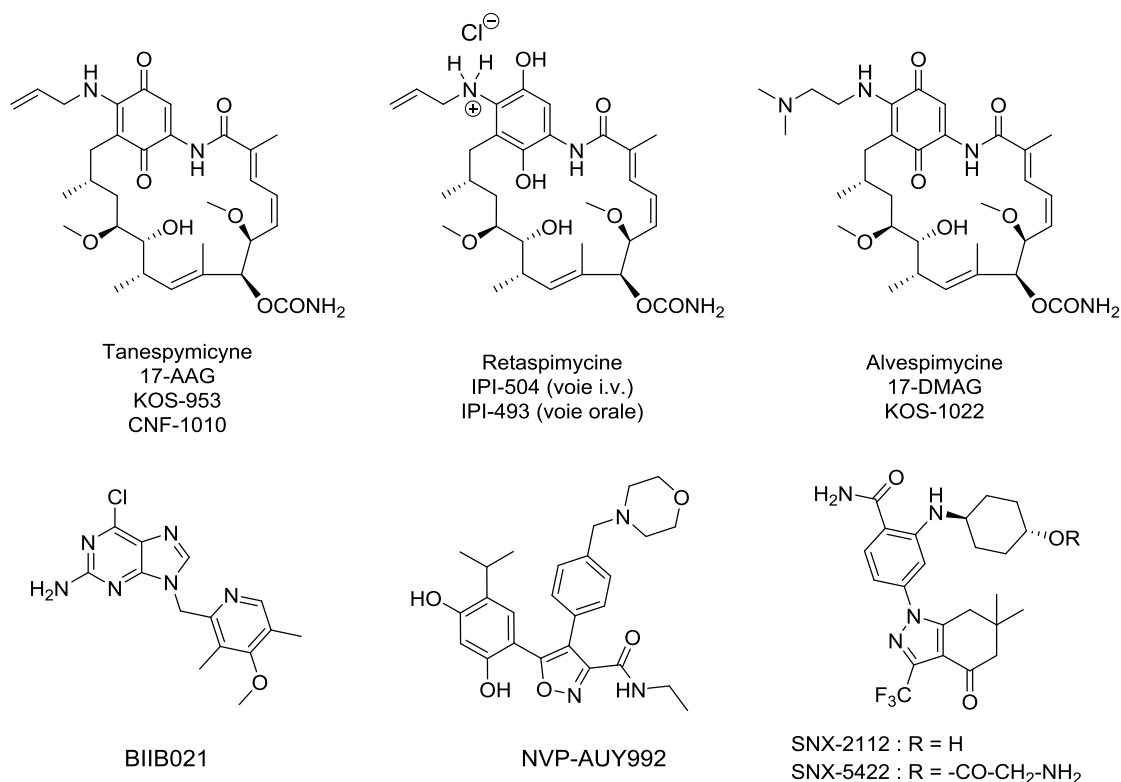


Figure 8 : Six inhibiteurs de la Hsp90 en essai clinique dont la structure chimique est connue.

Pour des raisons de clarté, nous ne nous attarderons pas plus sur les inhibiteurs du domaine N-terminal afin de se consacrer plus en détails sur les inhibiteurs du domaine C-terminal dans la partie suivante. Pour plus d'information sur les inhibiteurs de la partie N-terminal, d'excellentes revues ont été récemment publiées.^{33,56,57}

2. Inhibiteurs de l'activité de la Hsp90 au niveau C-terminal

2.1. Novobiocine et analogues

La novobiocine (NVB), la clorobiocine et la coumermycine A1 sont des antibiotiques hétérosidiques isolés de plusieurs souches de *Streptomyces*, connus depuis les années 1950. Ils ont été, pour certains, prescrits en infectiologie pour leurs propriétés antibactériennes.

⁵⁷ Chiosis, G. ; Lucas, B. ; Huezo, H. ; Solit, D. ; Basso, A. ; Rosen, N. ; *Curr. Cancer Drug Targets*, **2003**, 3, 371-376.

De nombreux travaux ont été effectués afin de synthétiser de nouveaux analogues inhibiteurs de l'ADN gyrase.^{58,59}

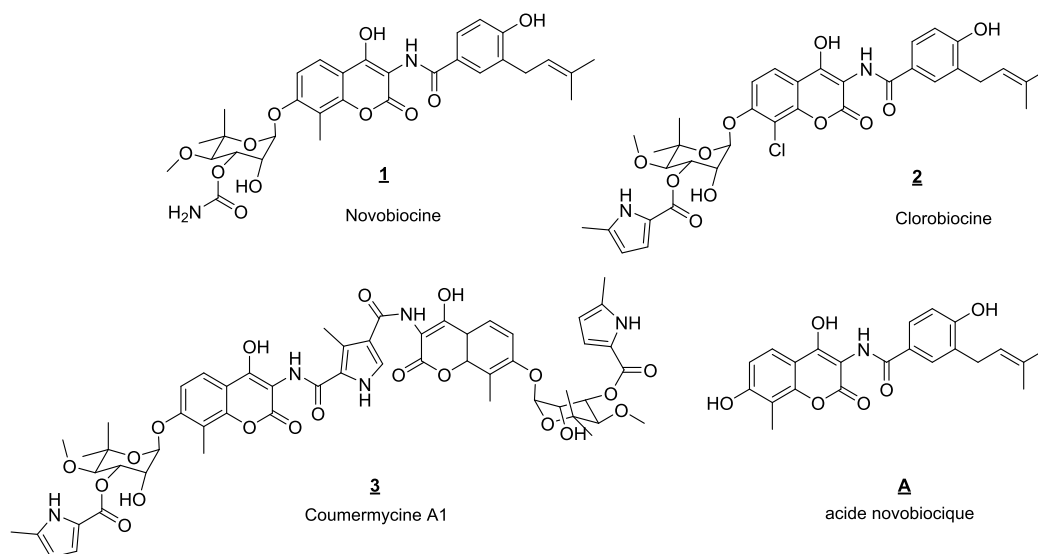


Figure 9 : Structures de la novobiocine, de la clorobiocine et de la coumermycine A1.

Les analogues de la novobiocine ont fait l'objet de nombreuses recherches en tant qu'agents anti-infectieux et, dans ce cadre, de nombreuses relations structure-activité récapitulées dans le schéma ci-dessous, ont été établies. Il a ainsi été montré que la génine (acide novobiocique **A**) possède très peu d'affinité pour l'ADN gyrase.⁶⁰

⁵⁸ Laurin, P.; Ferroud, D.; Klich, M.; Dupuis-Hamelin, C.; Mauvais, P.; Lassaigne, P.; Bonnefoy, A.; Musicki, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2079-2084.

⁵⁹ Laurin, P.; Ferroud, D.; Schio, L.; Klich, M.; Dupuis-Hamelin, C.; Mauvais, P.; Lassaigne, P.; Bonnefoy, A.; Musicki, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2875-2880.

⁶⁰ Reusser, F.; Dolak, L.A.; Kalamazoo, M. *J. Antibiotics*, **1986**, *39*, 272-274.

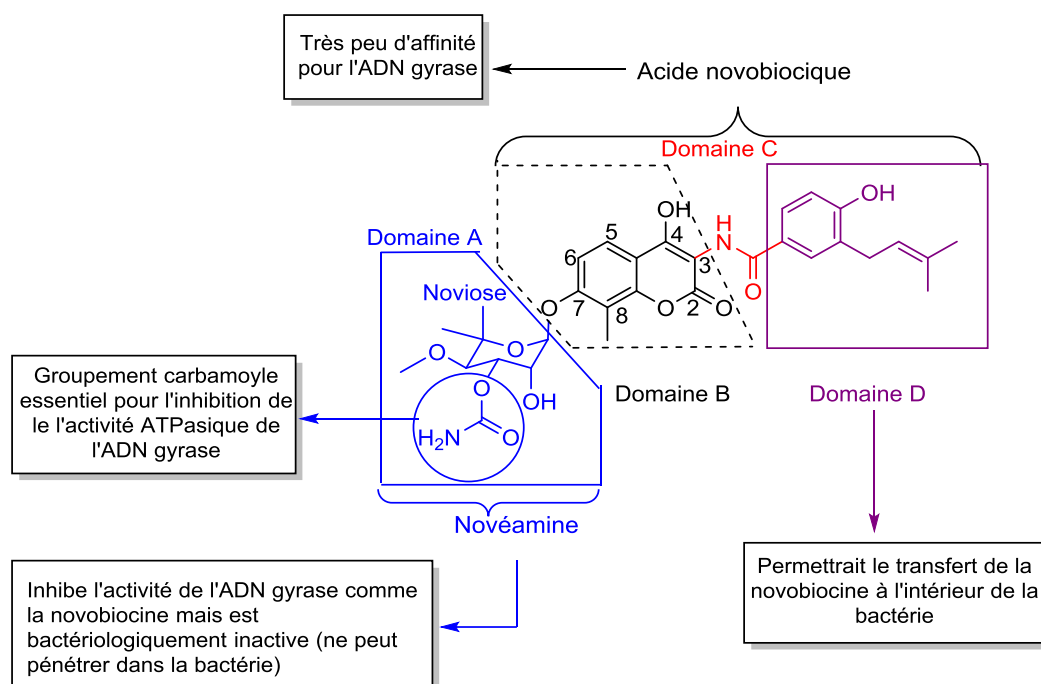


Schéma 7 : Relations structure-activité de la novobiocine vis-à-vis de l'ADN gyrase.

Récemment, il a été montré que la novobiocine se lie à la Hsp90 au niveau d'un deuxième site ATPasique, cryptique et très controversé, localisé dans le domaine C-terminal du chaperon.^{25,26,61} Elle entraîne la dégradation de plusieurs protéines clientes oncogènes de la Hsp90, telles que Erb-B2, Raf-1, p53 et v-src, de façon dose dépendante.²⁵ De plus, des tests *in vivo* montrent une réduction de la protéine kinase Raf-1 dans des modèles murins de xénogreffes PMB (monocytes du sang périphérique) traités avec la NVB.²⁵ Toutefois, sa capacité à lier la Hsp90 est relativement faible (inhibition de 80 % de l'expression de Erb-B2 à une concentration de 800 μ M sur des cellules SKBr3).

Des analogues de la NVB plus affins pour le domaine C-terminal de la Hsp90 permettraient de :

- mieux comprendre leur mécanisme d'action vis-à-vis du complexe macromoléculaire chaperon,
- développer une nouvelle famille d'inhibiteurs ayant une action thérapeutique très spécifique, voire unique, avec peut-être moins de toxicité.

Les premiers travaux de pharmacomodulation de la novobiocine, en tant qu'inhibiteur potentiel de la Hsp90, ont été publiés en juin 2005, par l'équipe de Brian S. J. Blagg (Université du Kansas).⁶² Après criblage d'une chimiothèque d'une vingtaine de coumarines structurellement voisines de la NVB,

⁶¹ Marcu, M.G. ; Neckers, L.M. *Curr. Cancer Drug Targets*, **2003**, 3, 343-347.

⁶² Yu, X.M. ; Shen, G. ; Neckers, L. ; Blake, H. ; Holzbeierlein, J. ; Cronk, B. ; Blagg, B.S.J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 12778-12779.

les auteurs ont mis en évidence l'importance des groupements en position 4', du sucre en position 7 ainsi que l'influence de l'amide en position 3 de la coumarine. Ils ont ainsi montré que le composé A4 (Figure 10),⁶² dégrade le récepteur des androgènes mutés (AR), Hif-1 α , et Akt de la lignée cellulaire LNCaP (cancer de la prostate) à des concentrations dose dépendantes. L'introduction d'une fonction amide en position 3 de la coumarine augmente d'environ 10 fois la dégradation de la protéine cliente Akt phosphorylée. De plus, la présence du noviose en position 7, (dihydroxylé en 2' et 3') augmente l'effet de la dégradation de la protéine Akt ; ce diol mimerait le ribose de l'ATP.

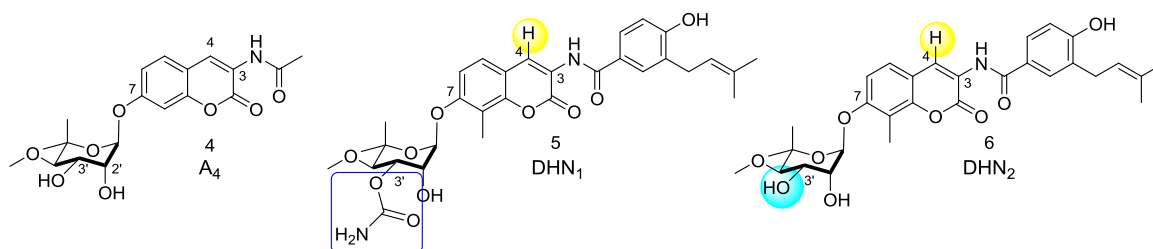


Figure 10 : Structure de l'A4, DHN1 et DHN2 inhibiteurs coumariniques de la Hsp90.

Le « *lead* » A4 (Figure 10, molécule 4) est aussi capable d'induire une surexpression remarquable de la Hsp90 à des concentrations de l'ordre de la centaine de nanomolaire, ce qui, associé au fait qu'il ne présente pas de cytotoxicité (jusqu'à valeur de 100 μ M sur les lignées SKBr3 et MCF-7),⁴⁵ en a fait un sujet d'étude dans le domaine des maladies neurodégénératives.

Il semblerait donc, selon les auteurs, que les substitutions en C₃ par une fonction acylaminée et en C₇ par un noviose dihydroxylé soient essentielles pour l'inhibition de la Hsp90. Notons que par rapport à la novobiocine, les composés les plus actifs ne possèdent pas l'hydroxyle acide en C₄.

Pour valider cette première relation structure-activité (RSA), la même équipe a identifié deux autres *leads* : le DHN1 5 et le DHN2 6.⁶³ Le 4-déshydroxynovobiocine (DHN1) ne présente pas d'hydroxyle en position C₄ mais conserve le carbamate en position C₃ du noviose, contrairement au DHN2 (3'-descarbamoyl-4-déshydroxynovobiocine) qui ne possède ni le l'hydroxyle, ni le carbamate (Figure 10).

Par rapport à la NVB, le DHN1 et DHN2 présentent un meilleur profil d'inhibition de la Hsp90 (dégradation des protéines clientes ErbB2 et p53 entre : 1 < C₅₀ < 10 μ M). En revanche, Blagg *et coll.* ont constaté l'importante diminution de l'activité inhibitrice envers l'ADN gyrase (respectivement de deux cent fois pour le DHN1 et cinq cent fois pour le DHN2). Cela a donc permis de confirmer que la présence du 4-hydroxyle et du 3'-carbamate est capitale pour inhiber l'ADN gyrase (*Schéma 7*), mais délétère vis-à-vis de l'Hsp90. Inversement, leur absence permet ainsi d'augmenter simultanément

⁶³ Burlison, J. A.; Neckers, L.; Smith, A. B.; Maxwell, A.; Blagg, B. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15529-15536.

l'efficacité et la sélectivité envers la Hsp90. A noter, ces deux *leads* ne sont pas cytotoxiques jusqu'à 10 μ M sur la lignée SKBr3.⁶³

Par la suite, une étude de relation structure activité proposée par le groupe de Blagg⁶⁴ focalise son attention sur la modulation de la partie portée par l'amide en C₃. Une série d'analogues de la NVB comportant divers groupements acylaminés mais aussi un sulfonamide et un carbamate a été décrite. Deux molécules se distinguent: les analogues 2-indolique et biarylique (Figure 11). En particulier, l'analogue 2-indolique montre un puissant effet antiprolifératif sur diverses lignées cellulaires (CI₅₀ de 170 nM sur HCT116, 570 nM sur MCF7 et 370 nM sur SKBr3). Il dégrade également plusieurs protéines clientes de la Hsp90, incluant Her-2, Raf-1 et Akt, de façon concentration dépendante (entre 5 et 25 μ M).

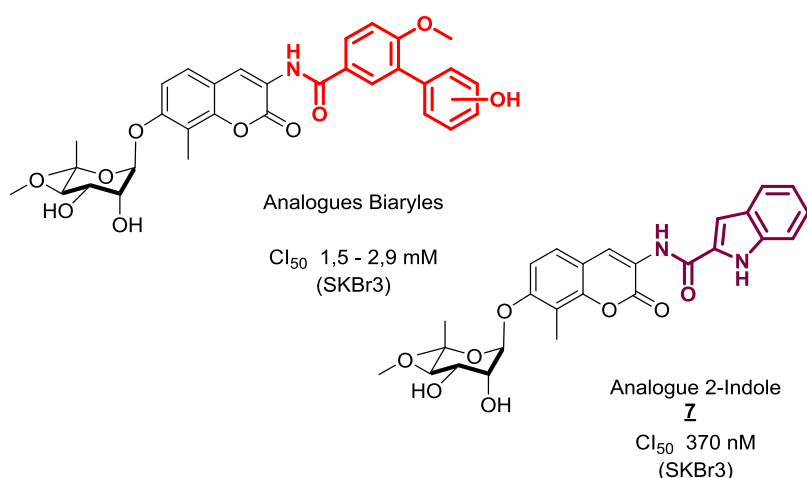


Figure 11 : Structure des analogues de la NVB biaryles et 2-indole. Les valeurs de CI₅₀ correspondent à la lignée SKBr3.

En 2009, une publication de l'équipe de John Robertson en collaboration avec Brian Blagg⁶⁵ a caractérisé un nouvel analogue de la NVB, le KUI35 (Figure 12), qui montre un fort effet antiprolifératif (CI₅₀ = 416 nM) sur des cellules Jurkat (une *lignée* de lymphocytes T malins), respectivement dix et six cent fois plus puissant que la geldanamycine et la novobiocine. Ce composé entraîne l'arrêt du cycle cellulaire en phase G₂/M. Il a aussi été montré que KUI35 interagit avec la Hsp90 : de façon indirecte, par dégradation de protéines clientes, et directement par SPR (Surface Plasmon Resonance) avec une affinité de 1-2 μ M (NVB K_d = 3 mM, valeurs calculées par rapport à l'isoforme β d'Hsp90). De plus il est capable de déplacer compétitivement la Hsp90 de sa liaison avec la NVB, sur support de sépharose, en chromatographie d'affinité.⁶⁵ Cependant, il est clair que cette molécule pourrait subir in vivo l'action des estérases, conduisant à un métabolite inactif.

⁶⁴ Burlison, J. A.; Avila, C.; Vielhauer, G.; Lubbers, D. J.; Holzbeierlein, J.; Blagg, B. S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2130-2137.

⁶⁵ Shelton, S. N.; Shawgo, M. E.; Comer, S. B.; Lu, Y.; Donnelly, A. C.; Szabla, K.; Tanol, M.; Vielhauer, G. A.; Rajewski, R. A.; Matts, R. L.; Blagg, B. S.; Robertson, J. D. *Mol. Pharmacol.* **2009**, *76*, 1314-1322.

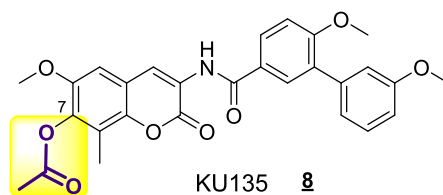


Figure 12 : Structure du KU135, inhibiteur de la Hsp90.

Le KU135 (**8**) présente un intérêt particulier puisque c'est la première molécule synthétisée par l'équipe de Blagg, ne comportant d'ose, le noviose étant remplacé par un acétate en position 7 de la coumarine. A ce jour, seule l'équipe de Blagg et notre laboratoire se sont intéressées au développement de nouveaux analogues de la novobiocine en tant qu'inhibiteurs potentiels du site ATPasique localisé dans le domaine carboxyl-terminal de la Hsp90.

En 2011, l'équipe de Blagg⁶⁶ poursuit son travail en vue de simplifier le motif noviose si important pour l'activité mais requérant dix étapes de préparation. Il synthétisa pour cela, une série d'analogues à motif furane, pipéridine ou encore des analogues amines non cycliques (Figure 13). De cette étude, il a pu être montré que le noviose peut être remplacé par des motifs plus simple d'accès et qu'il est même possible d'utiliser des chaînes acycliques sans perdre l'activité sur la Hsp90. Ceci confirmant qu'une fonction flexible peut être tolérée dans cette position ouvrant donc la voie à de nouveaux analogues. Il a notamment été observé que les motifs 2-hydroxypyranoses étaient les plus efficaces mais qu'il était possible d'utiliser aussi le motif pipéridine ou une chaîne alkyle amine.

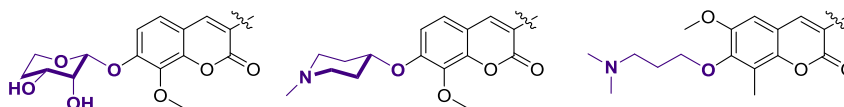


Figure 13 : Activités des analogues biaryles dénoviesylés (IC₅₀ μM SKBr3)

De ces analogues, plusieurs molécules sont apparues comme importantes dans la stratégie d'inhibition de la Hsp90 notamment l'analogue KU-398 qui présente une IC₅₀ de l'ordre du micro-molaire sur plusieurs lignées cellulaires cancéreuses humaines (Figure 14).

⁶⁶ Zhao, H; Donnelly, A. C.; Kusuma, B. R.; Brandt, G. E. L.; Brown, D.; Rajewski, R. A.; Vielhauer, G.; Holzbeierlein, J.; Blagg, B. S. J. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3839–3853.

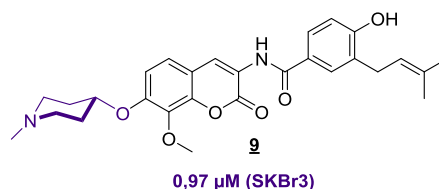


Figure 14 : Analogue KU-398

Plusieurs travaux ultérieurs ont cherché à poursuivre ce travail de simplification de cette structure tout en tentant d'augmenter son activité sur la Hsp90. Et c'est grâce à des observations ethnopharmacologiques qu'il a été possible d'envisager de nouveaux analogues plus simples structurellement. Il a en effet été remarqué que la Silybine (Schéma 8), extraite d'un chardon, présente une activité anti-oxydante de par sa structure polyphénolique et est utilisée comme moyen de traitement traditionnel pour les brûlures d'estomacs⁶⁷. Des études ultérieures sur cette famille de molécule ont montré par la suite la présence d'une activité cytotoxique sur des lignées cellulaires cancéreuses et pouvait jouer un rôle synergique avec d'autres chimiothérapies.⁶⁸ Plus tard, il a été montré que cette activité cytotoxique est reliée directement à l'inhibition de la HSP90 au niveau du domaine C-terminal grâce à la preuve de dégradation de protéines clientes dépendantes de la HSP90 ainsi qu'un niveau de HSP90 non-dépendant de la concentration utilisée (prouvant l'activité au niveau du domaine C-terminal).⁶⁹

Et c'est à la suite de ces observations que l'équipe de Blagg *et al.*⁷⁰ a fait le parallèle avec le KU-398 **10** pensant que le noyau coumarine pouvait être remplacé par le noyau flavanone. Ceci leur a permis après avoir synthétisé une molécule mélangeant le KU-398 et la Silybine d'accéder à une molécule de structure simplifiée avec une bonne activité cytotoxique (Schéma 8).

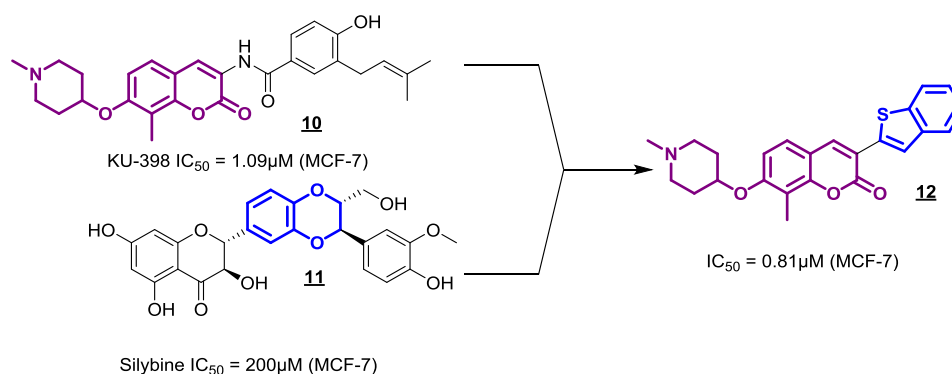


Schéma 8 : Chimère KU-398 / Silybine : Analogue de type 3-arylcoumarine **12**

⁶⁷ Gazak, R.; Walterova, D.; Kren, V. *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 315-338.

⁶⁸ Yang, L.X.; Huang, K.X.; Li, H.B.; Gong, J.X.; Wang, F.; Feng, Y.B.; Tao, Q.F.; Wu, Y.H.; Li, X.K.; Wu, X.M.; Zeng, S.; Spencer, S.; Zhao, Y.; Qu, J. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 7732-7752; Lu, P.; Mamiya, T.; Lu, L.L.; Mouri, A.; Niwa, M.; Hiramatsu, M.; Zou, L.B.; Nagai, T.; Ikejima, T.; Nabeshima, T. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2009**, *331*, 319-326.

⁶⁹ Zhao, H.; Brandt, G. E.; Galam, L.; Matts, R.L.; Blagg, B. S. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 2659-2664.

⁷⁰ Zhao, H.; Yan, B.; Peterson, L. B.; Blagg, B. S. J. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 327-331.

Parallèlement aux études de Blagg, des travaux du laboratoire, en 2007, ont proposé pour la première fois des analogues de la NVB qui ne porte pas le noviose en position C₇ de la coumarine.⁷¹ De plus, une pharmacomodulation de la jonction amide, en position C₃, a été réalisée, introduisant d'autres espaceurs tels que des retro-amides ou des alcynes, à leur tour hydratés en cétones (*Schéma 9*).

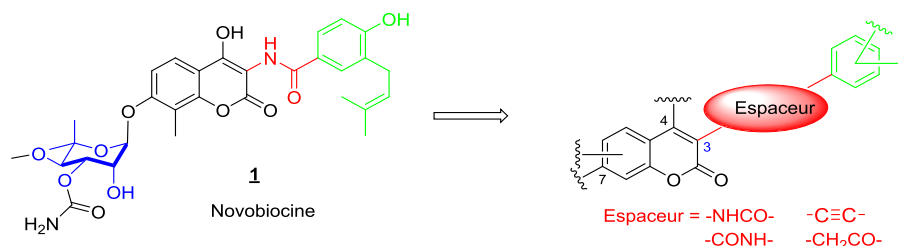


Schéma 9 : Structures non osidiques synthétisées au laboratoire⁷¹

Ce travail a permis de sélectionner deux molécules: le 4 et le 7-tosylcyclonovobiocine (ou 4-TCNA **13** et 7-TCNA **14**, voir Figure 15). Ces analogues possèdent une cytotoxicité de l'ordre de la dizaine de micromolaire sur plusieurs lignées cellulaires : valeurs de Cl₅₀ compris entre : 37 < Cl₅₀ < 62 μM pour le 4-TCNA et 46 < Cl₅₀ < 90 μM pour le 7-TCNA.⁷² La novobiocine, quant à elle, inhibe la prolifération cellulaire, avec moins d'efficacité, avec des Cl₅₀ comprises entre 117 et 467 μM.

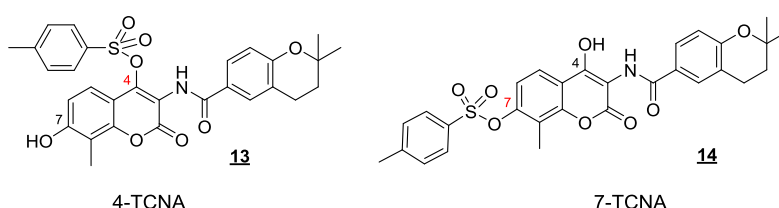


Figure 15 : Structures du 4-TCNA et 7-TCNA.

La dégradation des protéines clientes ERα, Her-2, Raf-1 et CdK-4 est aussi observée sur six lignées cellulaires différentes (Caco2, HT29, MDA-MB231, MCF-7, Igrov1, Ishikawa et T47D).^{71,72} Des études ultérieures révèlent que les 4 et 7-TCNA induisent l'apoptose, par les voies intrinsèque et extrinsèque, par activation des caspases 3, 7, 8, et 9, et clivage de PARP.⁷² Récemment, Radanyi *et al.* ont mis en évidence que les deux molécules induisent, indépendamment de la concentration, le clivage de la protéine co-chaperon p23.⁷³ Ces résultats soulignent l'originalité de cette nouvelle famille d'analogues de la NVB « dénoviosilés », par rapport aux hétérosides décrits jusqu'à présent.

⁷¹ Le Bras, G.; Radanyi, C.; Peyrat, J. F.; Brion, J. D.; Alami, M.; Marsaud, V.; Stella, B.; Renoir, J. M. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6189-6200.

⁷² Radanyi, C.; Le Bras, G.; Marsaud, V.; Peyrat, J. F.; Messaoudi, S.; Catelli, M. G.; Brion, J. D.; Alami, M.; Renoir, J. M. *Cancer Lett.* **2009**, *274*, 88-94.

⁷³ Radanyi, C.; Le Bras, G.; Bouclier, C.; Messaoudi, S.; Peyrat, J. F.; Brion, J. D.; Alami, M.; Renoir, J. M. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2009**, *379*, 514-518.

S'appuyant sur ces observations, une autre étude a montré que la présence de substituants sur le noyau aromatique de la coumarine n'est pas nécessaire pour maintenir l'inhibition de la Hsp90. En effet, l'analogue simplifié du 4-TCNA, le 7-déshydroxy 4-tosyl- (ou DHTCNA **14'**, voir Figure 16) inhibe la prolifération de cellules MCF-7 avec une CI_{50} égale à 35 μ M, dégrade plusieurs protéines clientes comme ER α , Raf-1 et les récepteurs de la progésterone PR-A et PR-B, et inhibe l'activité transcriptionnelle induite par l'œstradiol (E₂) dans les cellules MELN.⁷⁴

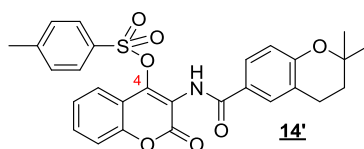


Figure 16 : DHTCNA inhibiteur de la Hsp90.

A la suite de ce travail, différents travaux de pharmacomodulation ont été entrepris visant à améliorer les propriétés pharmacologiques du 4-TCNA.^{75,76} En effet, malgré l'amélioration du profil d'inhibition de la Hsp90, ce dernier analogue présente une faible hydrosolubilité aussi serait-il nécessaire d'avoir une activité plus importante à une dose moindre pour diminuer au maximum les effets toxiques par la suite. Il a donc été pour cela envisagé la synthèse de trois nouvelles séries d'analogues de type coumarinique, 4-quinolénone ou encore 2-quinolénone. Lors de la synthèse de celles-ci, il a été particulièrement mis l'accent sur l'évaluation de la présence ou non d'un groupement en position 4, de la nature de l'hétérocycle ainsi que la substitution du lactame dans les séries quinolénone.

⁷⁴ Radanyi, C.; Le Bras, G.; Messaoudi, S.; Bouclier, C.; Peyrat, J. F.; Brion, J. D.; Marsaud, V.; Renoir, J. M.; Alami, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2495-2498.

⁷⁵ Thèse Davide Audisio n°1059 le **31 Mai 2010**.

⁷⁶ Audisio, D., Messaoudi, S., Cegielski, L., Peyrat, J.-F., Brion, J.-D., Methy-Gonnot, D., Radanyi, C., Renoir, J.-M. ; Alami, M. *ChemMedChem* **2011**, *6*, 804–815.

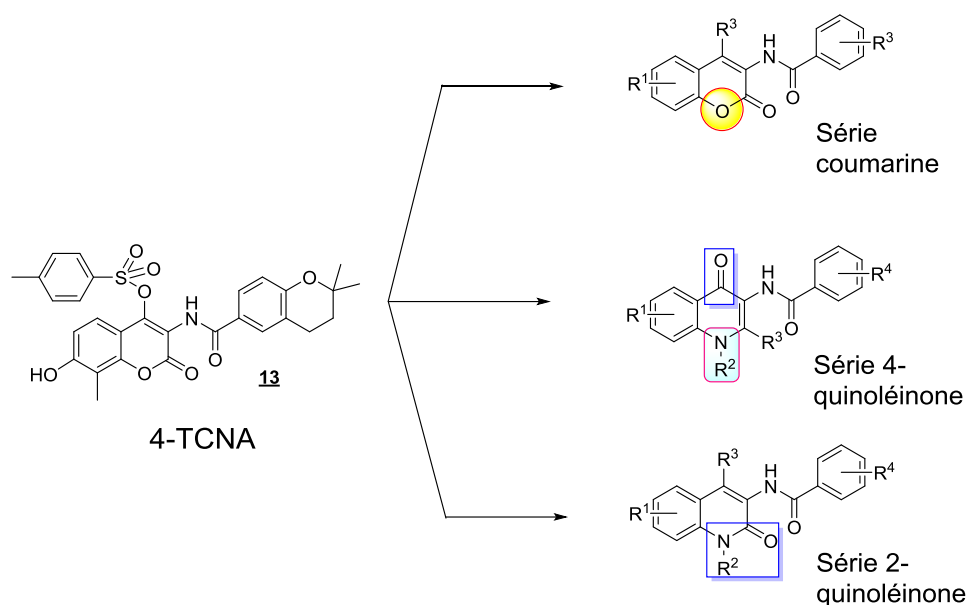


Schéma 10 : Pharmacomodulation du 4-TCNA

De ces différentes séries envisagées, il est ressorti que les analogues en série 2-quinoléinone présentaient des activités meilleures parfois même supérieures au 4-TCNA sur différentes lignées cellulaires de cancer humain. Il a notamment pu être synthétisé lors de cette série le 6-bromocarboxamidequinoléinone (6BrCaQ) chef de file de la série présentant la meilleure activité.⁷⁶

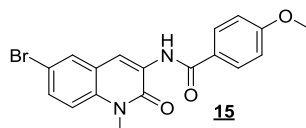


Figure 17 : Analogue le plus actif en série quinoléin-2-one : le 6BrCaQ 15

Au niveau de la relation structure-activité du 6BrCaQ, il a été déduit, grâce à la série d'analogues synthétisés qu'il était nécessaire d'avoir le lien amide entre les deux structures aromatiques. L'atome de brome est lui aussi très important pour l'activité car si celui-ci est retiré la perte d'activité cytotoxique est quasi-totale.

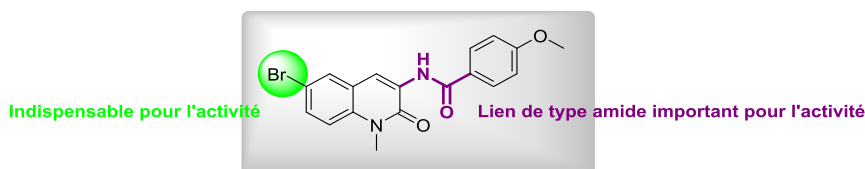


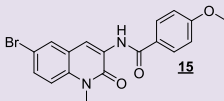
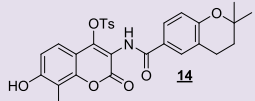
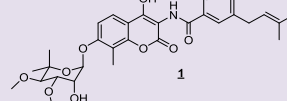
Figure 18 : Relation Structure-Activité du 6BrCaQ

Pour poursuivre les connaissances sur ce dernier analogue, l'activité cytotoxique a été testée sur différentes lignées cellulaires de cancer et ces valeurs ont été comparées vis-à-vis du 4TCNA et la

novobiocine (Tableau 1). On voit ici que ce dernier analogue présente une activité bien plus importante que la Novobiocine ainsi que le 4TCNA tout en possédant une structure beaucoup plus simple.

Tableau 1 : Activité cytotoxique du 6BrCaQ, 4TCNA et Novobiocine

GI₅₀ [μM]

<i>Lignée</i>			
	6BrCaQ	4TCNA	Novobiocine
<i>MCF-7</i>	7	50	260
<i>T47D</i>	15	40	115
<i>IGROV-1</i>	5	43	360
<i>Ishikawa</i>	2	50	300
<i>HT-29</i>	32	45	150
<i>MDA-MB-231</i>	2	45	220
<i>Caco-2</i>	8	62	475

De plus, il a été confirmé l'activité de cet analogue sur la HSP90 en démontrant la dégradation de protéines clientes. Il a pu être montré en effet que des protéines clientes Erα, Her2, Raf-1 ou encore Cdk4 étaient dégradées en corrélation avec la concentration de 6BrCaQ utilisé (Figure 19).

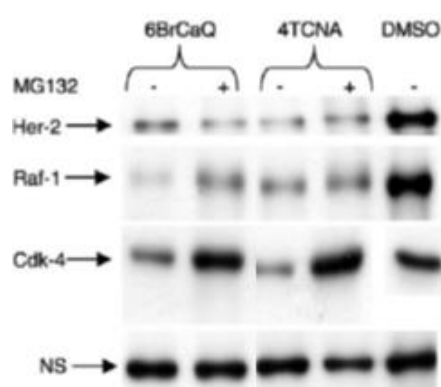


Figure 19 : Dégradation des protéines clientes

De plus, grâce à une expérience de cytométrie de flux, il a été possible d'apprécier la progression du cycle cellulaire sur cellule MCF-7 et son arrêt lors du traitement avec du 6BrCaQ. Il a notamment pu être observé que le traitement par du 6BrCaQ entraîne, comme dans le cas du 4-TCNA, un arrêt du cycle cellulaire en phase G2/M. De plus, son efficacité est plus importante que le 4-TCNA car il a

été observé une quantité plus importante de cellules nécrosés dans le cas du traitement au 6BrCaQ (respectivement 29,5% contre 7,4%). Cependant ce dernier analogue présente, outre le fait de son activité trop faible empêchant de poursuivre par des études in-vivo, des problèmes importants de solubilité rendant impossible sa co-cristallisation et ainsi l'identification du site d'interaction au niveau du domaine C-terminal de la Hsp90.

C'est dans ce contexte que mes travaux de thèses se sont déroulés et vont être présentés dans la suite de ce manuscrit.

Rationnel

Des travaux antérieurs au laboratoire ont permis d'identifier le 6BrCaQ (**15**), une tête de série de structure chimique plus simple que la novobiocine ou l'acide 4-tosylcyclonovobiocique (4-TCNA **14**). Cette molécule a montré une capacité à induire l'apoptose dans les cellules MCF7 environ 100 fois supérieure à celle de la novobiocine. Par ailleurs, le 6BrCaQ a montré aussi une capacité à dégrader plusieurs protéines clientes clés du chaperon. Malgré une importante amélioration du profil d'inhibition de la Hsp90, le 6BrCaQ est très peu hydrosoluble, rendant la réalisation des tests biologiques difficile.

Le but de ce travail consiste donc à approfondir l'étude de la relation structure-activité (RSA) du 6BrCaQ afin de déterminer les éléments structuraux les plus importants pour une meilleure activité.

Les chapitres II, III et IV traiteront de la synthèse d'analogues du 6BrCaQ de type :

- *3-amidoquinolinone (série A),*
- *3-amidoquinoxalinone (série B),*
- *3-N-aminoazolequinolinone (série C).*

Dans la série A (chapitre II) sera présenté la synthèse de la première série de molécule en utilisant le 6BrCaQ comme plateforme de départ ainsi que les tests biologiques « chaperonnés » par Jérôme BIGNON à l'ICSN. Dans les chapitres III et IV, nous traiterons des méthodologies développées pour accéder aux séries chimiques B et C.

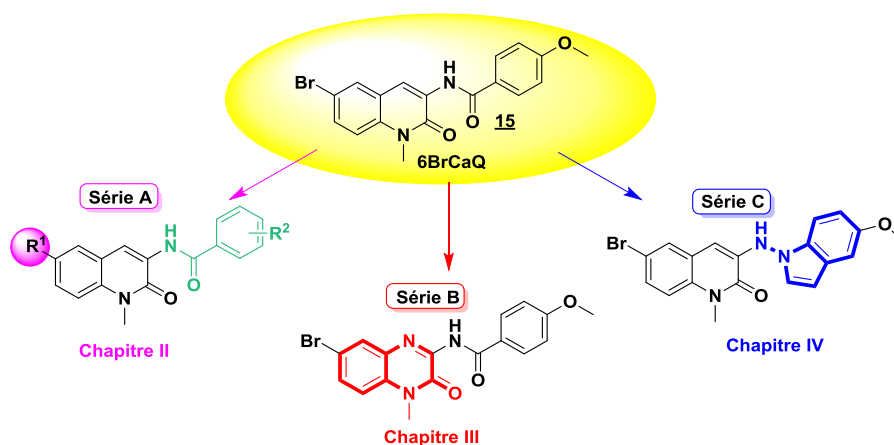


Schéma 11 : Pharmacomodulations du 6BrCaQ

Le chapitre V abordera, quant à lui, un volet purement méthodologie de synthèse traitant de la création de la liaison C-S metallo-catalysée appliquée à des motifs inédits : des thioglycosides (Schéma 12). Malgré l'utilité de ces motifs dans la littérature en science des matériaux, en biologie ou encore en médecine,⁷⁷ il n'existe pas de méthode simple et rapide permettant de les introduire sur un composé organique. Au cours de cette dernière partie, nous présenterons la mise au point de nouvelles procédures utilisant les thioglycosides en tant que partenaires nucléophiles dans des réactions de couplage métal-catalysés et ainsi pouvoir les introduire plus facilement sur des composés organiques complexes.

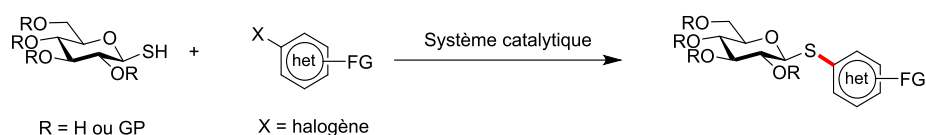


Schéma 12 : Introduction de thioglycosides

Cette stratégie a notamment été soulevée afin de répondre au problème de solubilité du 6BrCaQ mais aussi de fournir une méthode efficace apte à introduire un motif thioglycoside dans une étape finale de fonctionnalisation d'un composé organique. Une application à la synthèse de l'analogue 6-ThiOseCaQ (Figure 20) a été réalisée afin d'évaluer l'influence de cette modification sur la solubilité et l'activité.

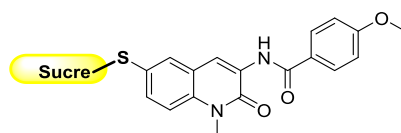


Figure 20 : 6-ThiOseCaQ

⁷⁷ a) Paquette, L. A. *Sulfur-Containing Reagents*; Wiley: Chichester **2009**; b) Masella, R. *Glutathione and Sulfur Amino Acids in Human Health and Disease*; Wiley: Hoboken, **2009**; c) Hoyle, C. E. ; Lowe, A. B. ; Bowman, C. N.; *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1355-1387; d) Driguez, H. *Thiooligosaccharides in glycobiology. Glycoscience Synthesis Of Substrate Analogs And Mimetics.* **1997**, 187, 85-116; e) Witezak, Z. J. *Curr. Med. Chem.* **1999**, 6, 165-178; f) Pachamuthu, K. ; Schmidt, R. R. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 160-187; g) Zambrowicz, B. P.; Sands, A. T. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2003**, 2, 38-51.

Chapitre 11

1. Introduction / Rationnel

Dans cette partie, nous décrivons la synthèse d'une seconde génération d'analogues du 6BrCaQ (15). Comme nous l'avons vu précédemment, le 6BrCaQ présente une bonne activité cytotoxique de l'ordre du micromolaire sur différentes lignées cellulaires cancéreuses humaines et une bonne affinité pour la Hsp90 ($K_d = 6 \mu M$). Cependant, malgré cette activité prometteuse ce composé n'est pas assez actif pour évaluer ses propriétés antitumorales *in-vivo* dans de bonnes conditions et nécessite donc une optimisation dans le cadre d'un futur développement. Bien qu'il soit actif, le 6BrCaQ est très peu hydrosoluble ce qui limite considérablement son utilisation en tant qu'outil pour des études de son mécanisme d'action ou d'une éventuelle co-cristallisation avec la Hsp90. Il est donc nécessaire de trouver des analogues plus affins et plus solubles en vue d'identifier son site de liaison au niveau du domaine C-terminal de la Hsp90. Le Schéma 13 présente les pharmacomodulations envisagées.

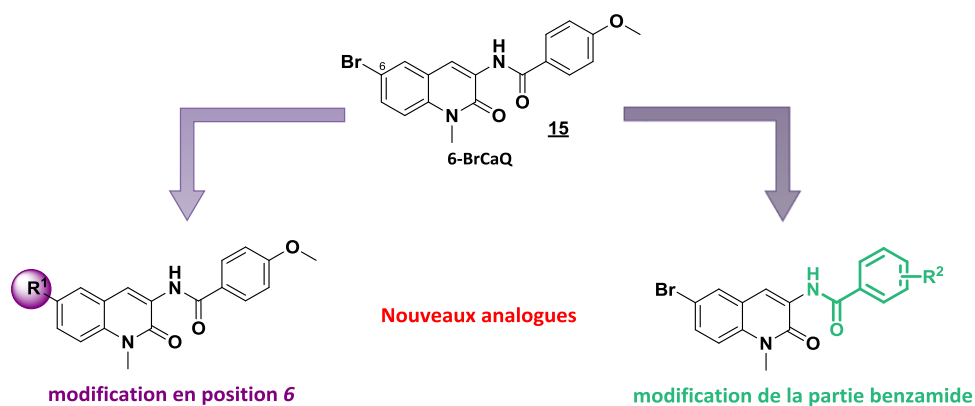


Schéma 13 : Pharmacomodulations du 6BrCaQ

Dans un premier temps, les différentes modifications envisagées ont porté sur le remplacement de l'atome de brome en C6:

- *par d'autres halogènes (fluor, chlore ou iode),*
- *par des fonctions azotées ou oxygénées (NH₂, OH, NHR, OR)*
- *par des substituants carbonés d'hybridation sp^2 ou sp (alcènes, alcynes ...).*

Dans un second temps, quelques pharmacomodulations au niveau de la partie benzamide ont aussi été entreprises pour en évaluer l'influence sur l'activité biologique. Il est à signaler qu'au cours de ce travail visant la synthèse des analogues du 6BrCaQ (série A, Schéma 11), nous n'avons pas cherché à optimiser les réactions conduisant à de faibles rendements dans la mesure où nous disposions de quantités suffisantes pour une évaluation biologique.

II. Modification de la position 6

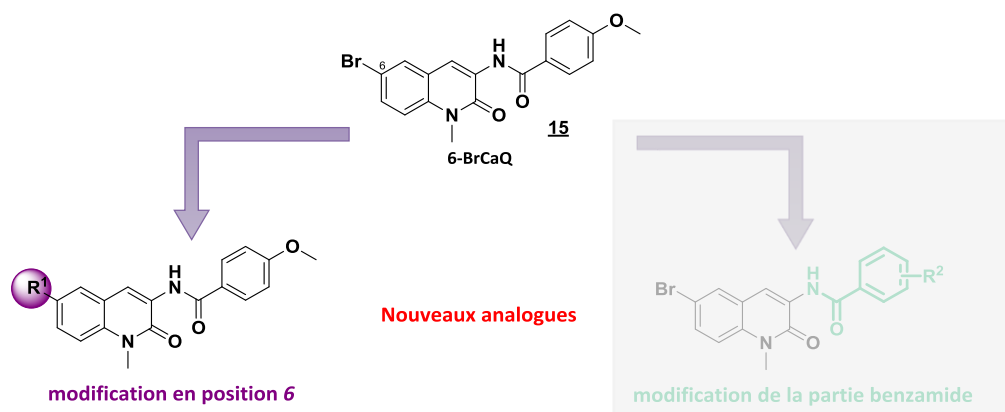
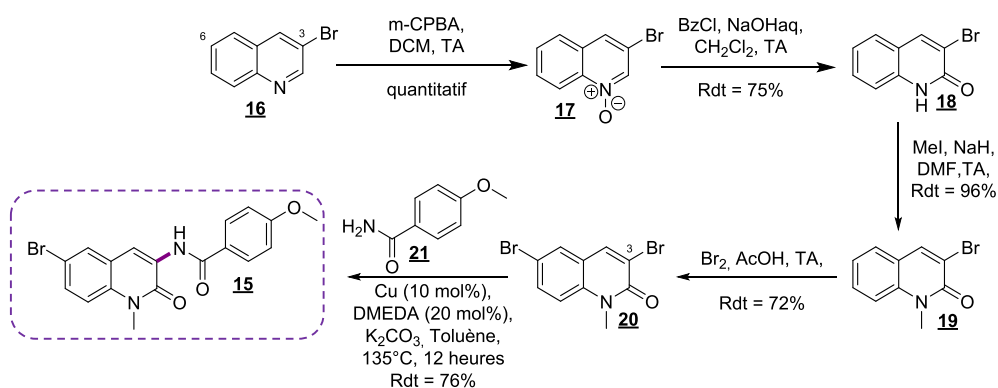


Schéma 14 : Modifications de la position 6

Dans un premier temps, la modification de la position 6 à partir du 6BrCaQ a été réalisée par des couplages organométalliques bien maîtrisés au sein du laboratoire (Schéma 14). Les premières molécules visées sont celles comportant un atome de fluor, de chlore ou encore d'iode en lieu et place du brome. Il a été envisagé d'utiliser le 6BrCaQ comme plateforme de départ, dont sa synthèse est décrite dans le Schéma 15⁷⁸ :



L'étape clé dans cette suite réactionnelle réside dans le couplage cupro-catalysé du 4-méthoxybenzamide **21** sur la quinolinone dibromé **20**. Ce couplage totalement sélectif vis-à-vis de l'atome de brome en position 3 permet d'obtenir le 6BrCaQ **15** avec un bon rendement de 76%.

Une fois ce dérivé obtenu à l'échelle du gramme, il a été ensuite envisagé de synthétiser les analogues recherchés **22**, **23** et **24**.

⁷⁸Audisio, D. ; Messaoudi, S. ; Peyrat, J.-F. ; Brion, J. -D. ; Alami, M. *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 4995–5005.

1. Série 6-halCaQ

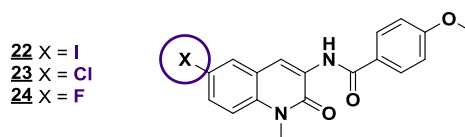


Figure 21 : Molécules cibles 22, 23 et 24

1.1. Synthèse du 6ICaQ (22)

Afin d'obtenir le dérivé 22, nous avons effectué une réaction de type Finkelstein⁷⁹ en série aromatique (échange halogène-halogène). Dans ce cadre, il est donc nécessaire d'opérer en présence d'une catalyse par le cuivre comme cela a été décrit par Buchwald *et al.*⁸⁰ lors de la conversion d'aryles bromés en dérivés iodés. L'application de cette méthode au 6BrCaQ 15 a permis d'obtenir le dérivé 22 avec un rendement de 53% (Schéma 16).

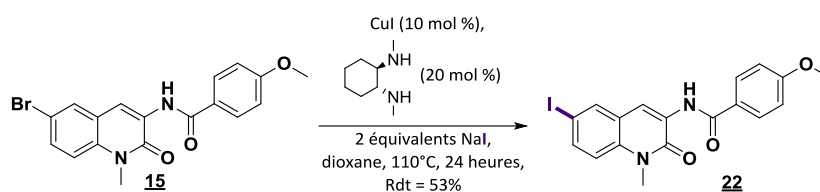


Schéma 16 : Synthèse du dérivé 22

Il est à noter que les composés 15 et 22 possèdent un même temps de rétention (chromatographie sur couche mince). Dans notre cas, une conversion totale a pu être observée après 24 heures de réaction et nous a donc permis d'isoler le produit 22 facilement.

1.2. Synthèse du 6-ClCaQ (23)

De la même manière, afin d'accéder au composé 23, nous avons procédé à un déplacement de l'atome de brome par celui du chlore. Quelques méthodes sont décrites dans la littérature pour effectuer ce type de transformation.⁸¹ Nous avons utilisé la méthode de Yamamoto *et al.* catalysé par le cuivre pour accéder au dérivé 23 selon le schéma suivant (Schéma 17):

⁷⁹ Finkelstein, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 1528.

⁸⁰ Klapars, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14844-14845.

⁸¹ a) Feng, X.; Qu, Y.; Han, Y.; Yu, X.; Bao, M.; Yamamoto, Y. *Chem. Comm.* **2012**, *48*, 9468-9470. b) Arvela, R. K.; Leadbeater, N. E. *Synlett* **2003**, *8*, 1145-1148.

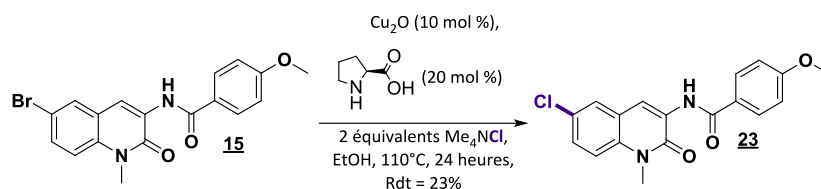


Schéma 17 : Synthèse du 6-ClCaQ (22**)**

Bien que la réaction n'ait conduit au dérivé chloré **23** qu'avec un faible rendement de 23%, nous n'avons pas estimé nécessaire d'améliorer cette transformation dans le cadre de ce programme de chimie médicinale.

1.3. Synthèse du 6-FCaQ (**24**)

Comme précédemment, nous avons utilisé les réactions d'échange halogène-halogène catalysées par un métal de transition pour obtenir le dérivé **24**. Malheureusement, en raison des propriétés spécifiques de l'atome de fluor, ces transformations se sont révélées plus difficiles que prévues.

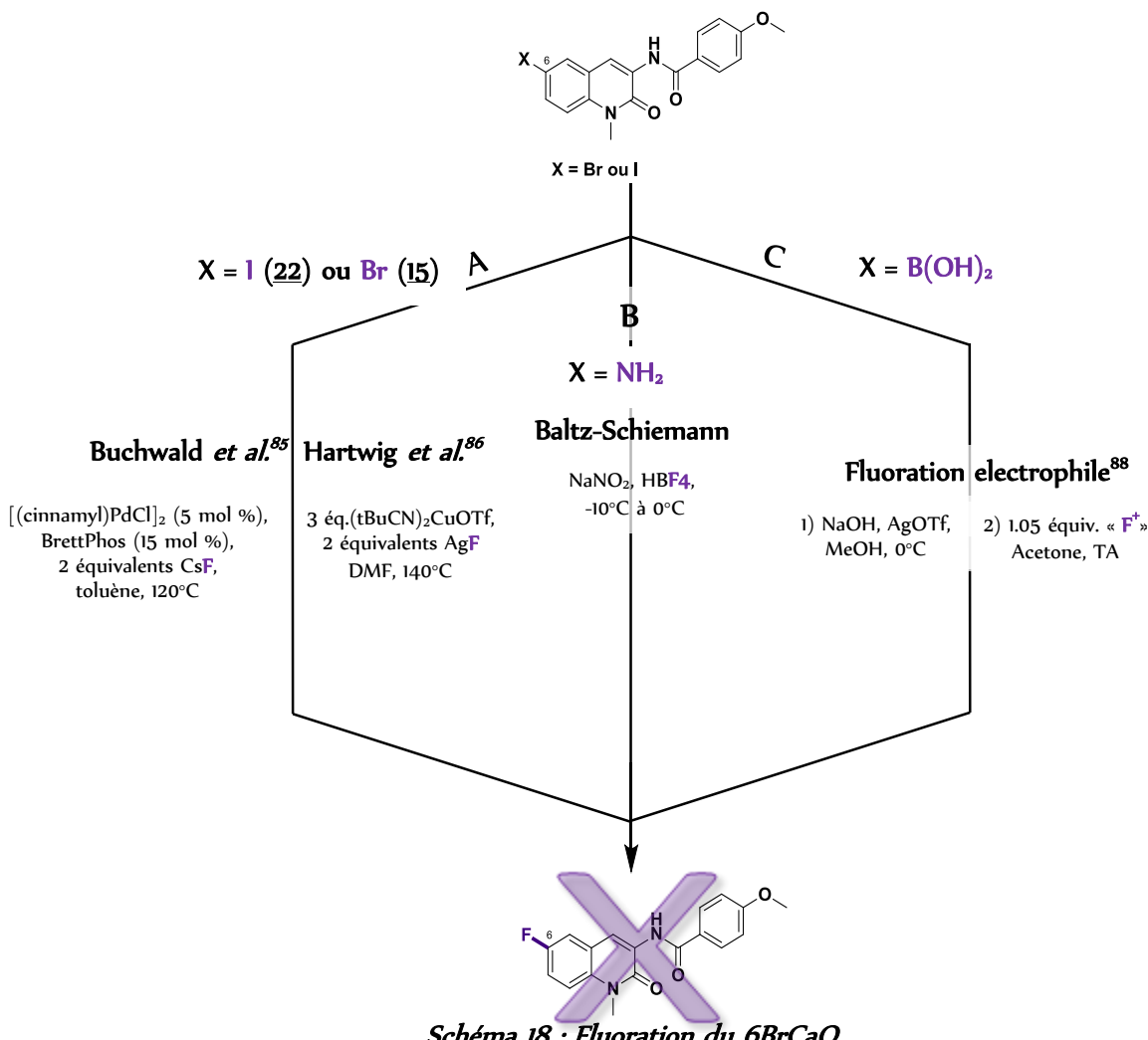


Schéma 18 : Fluoration du 6BrCaQ

Des études menées par Grushin *et al.* ont montré que l'élimination réductrice à partir d'un complexe Ar-PdL-F⁸² ou Ar-RhL-F⁸² était beaucoup plus difficile comparée aux complexes contenant une autre liaison metal-halogène. Des complexes comprenant un atome de fluor lié à un métal ont même pu être isolés pour être étudiés et caractérisés.⁸³

Des méthodes élégantes ont été développées récemment pour introduire un atome de fluor sur une molécule organique.⁸⁴ Nous avons examiné dans un premier temps la méthode pallado-catalysée décrite par Buchwald *et al.*⁸⁵ rapportant la fluoration d'arènes à partir d'aryles triflates et d'aryles bromés et celle décrite par Hartwig *et al.*⁸⁶ utilisant une catalyse au cuivre pour convertir des aryles iodés en aryles fluorés (Schéma 18, voie A). Cependant, nous n'avons pas pu obtenir le produit désiré **24**, seul le produit de départ et/ou celui issu de la réduction de la liaison carbone-brome sont observés.

Après ces échecs, nous avons essayé de former le composé **24** selon une méthode classique : la réaction de Baltz-Schiemann⁸⁷ qui fournit un dérivé fluoré à partir de l'aniline correspondante en passant par un intermédiaire sel de diazonium. Cependant malgré plusieurs essais, le produit de dediazotation est formé principalement sans trace du composé **24** (Schéma 18, voie B).

Pour contourner ces difficultés, nous avons examiné une nouvelle stratégie basée sur la fluoration d'acide boronique décrite par Ritter *et al.* en 2009⁸⁸ puis en 2013⁸⁹ (Schéma 18, voie C). Dans cette optique, la synthèse de l'acide boronique **27** a été entreprise à partir du 6BrCaQ. Ce dernier traité dans des conditions de la littérature en utilisant le pinacol borane **25** et une source de palladium,⁹⁰ a fourni l'ester pinacolique **26** avec un rendement de 45%. Celui-ci a ensuite été engagé dans différentes conditions de saponification en vue d'obtenir l'acide boronique **27**, cependant aucun essai n'a conduit au produit désiré (Schéma 19).

⁸² a) Grushin, V. V. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1006-1014. b) Grushin, V. V.; Marshall, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3068-3069.

⁸³ Furuya, T. ; Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10060-10061.

⁸⁴ a) Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881-1886. b) Böhm, H.-J.; Banner, D.; Bendels, S.; Kansy, M.; Kuhn, B.; Müller, K.; Obst-Sander, U.; Stahl, M.; *ChemBioChem* **2004**, *5*, 637-643 c) Gerebtzoff, G.; Li-Blatter, X.; Fischer, H.; Frenzel, A.; Seelig, A. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 676-684 .d) Jeschke, P. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 570-589.

⁸⁵ Watson, D. A.; Su, M. ; Teverovskiy, G. ; Zhang, Y. ; García-Fortanet, J. ; Kinzel, T. ; Buchwald, S. L. *Science* **2009** *325*, 5948, 1661-1664.

⁸⁶ Fier, P. S.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10795-10798.

⁸⁷ a) Balz, G. ; Schiemann, G. *Chem. Ber.* **1927**, *5*, 1186-1190. b) Laali, K. K.; Gettewert, V. J. *J. Fluor. Chem.* **2001**, *107*, 31-34.

⁸⁸ Furuya, T. ; Ritter, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2860-2863.

⁸⁹ Mazzotti, A. R. ; Campbell, M. G. ; Tang, P. ; Murphy, J. M., Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14012-14015.

⁹⁰ Kusuma, B. R.; Peterson, L. B.; Zhao, H.; Vielhauer, G.; Holzbeierlein, J.; Blagg, B. S. J. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6234-6253.

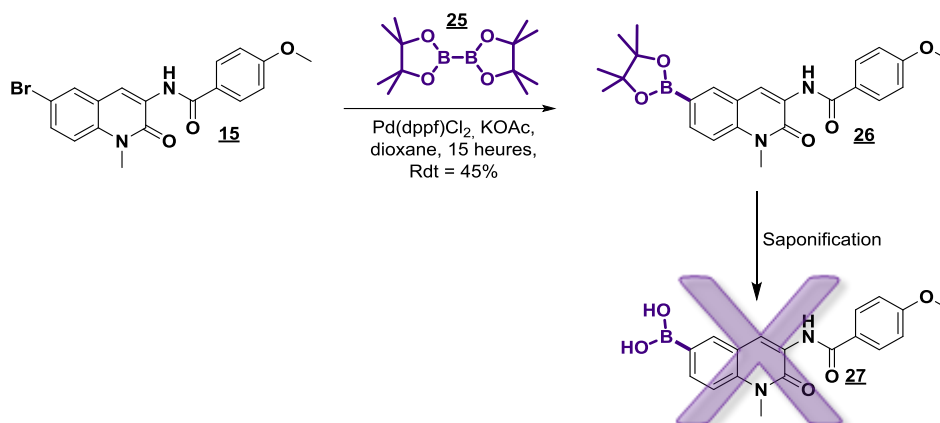


Schéma 19 : Synthèse du dérivé 27

Disposant du composé **26**, nous avons examiné sa fluoruration car les esters boroniques possèdent une réactivité voisine de celle de leurs analogues acides. Différents agents de fluoruration comme le NFSI (*N*-fluorobenzenesulfonimide) ou encore le Selectfluor en tant que source de fluor électrophile ont été testés. Cependant malgré différents essais, il n'a pas été possible de convertir l'ester boronique **26** en dérivé fluoré **24**.

Enfin, nous avons entrepris une dernière tentative *via* une séquence Buchwald-Wittig-cyclisation, consistant à synthétiser l'hétérocycle **37**. En effet, en partant de l'aldéhyde **28**, nous avons effectué une réaction d'acétalisation en présence d'éthylène glycol **29** et d'APTS dans le toluène. Le produit formé **30** subit ensuite une réaction de Buchwald-Hartwig avec la tosylamine **31**. Le composé **32** obtenu est déprotégé⁹¹ puis engagé dans une suite réactionnelle Wittig-cyclisation développée précédemment au laboratoire.⁹² Cependant malgré l'obtention du produit **36**, la cyclisation ne s'est jamais produite (Schéma 20).

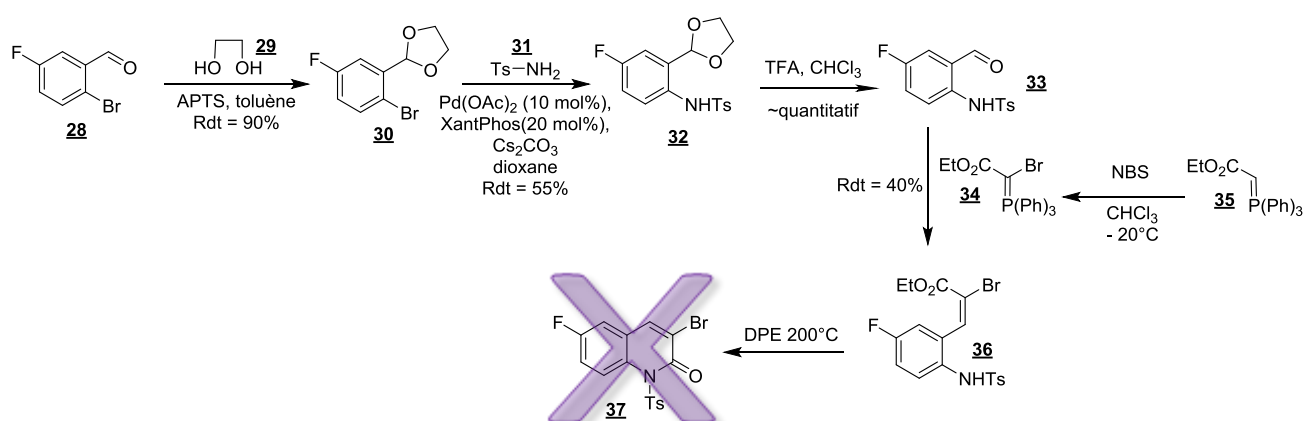


Schéma 20 : Construction de la quinolénone fluoré 37

⁹¹ Li, W.; Li, J.; Wu, Y.; Fuller, N.; Markus, M. A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1077–1086.

⁹² Audisio, D.; Messaoudi, S.; Brion, J.-D.; Alami, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1046–1051.

2. Série 6-HetCaQ

Dans cette série, nous aborderons la synthèse d'analogues 3-amidoquinolinones possédant des fonctions azotées ou oxygénées en position 6 ; ceux-ci seront obtenus principalement grâce à des couplages métallo-catalysés à partir du 6BrCaQ.

Des motifs pipérazine ou encore morpholine sont particulièrement adaptés pour améliorer la solubilité de molécules notamment par la formation de sel d'ammonium. Nous les avons donc introduits dans un premier temps, par couplage du 6BrCaQ avec des amines secondaires dans des conditions développées au laboratoire (Schéma 21).⁹³

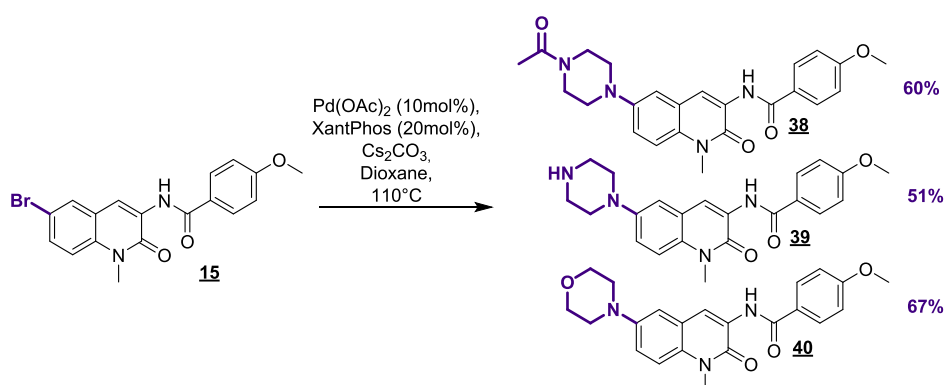


Schéma 21 : Introduction de motifs de type morpholine ou pipérazine

Ces différents dérivés **38** à **40** ont été obtenus avec des rendements avoisinants les 60%.

Nous avons souhaité, dans un second temps, introduire la fonction amine libre ainsi que la fonction azide. Cette dernière pourrait être utilisée comme sonde moléculaire en vue d'une étude structurale.⁹⁴

Pour cela, l'analogue aniline **41** a été obtenue grâce à une méthode développée au laboratoire⁹⁵ permettant de former des anilines très facilement à partir de l'halogénure correspondant. Ceci a permis d'accéder au dérivé aniline **41** avec un rendement de 55% (Schéma 22).

⁹³a) Messaoudi, S. ; Audisio, D. ; Brion, J. -D. ; Alami, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10202–10210. b) Audisio, D. ; Messaoudi, S. ; Peyrat, J.-F. ; Brion, J. -D. ; Alami, M. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 6928–6932.

⁹⁴ Tasdelen, M.A.; Yagci, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2-II

⁹⁵ Messaoudi, S., Brion, J.-D.; Alami, M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1677–1687.

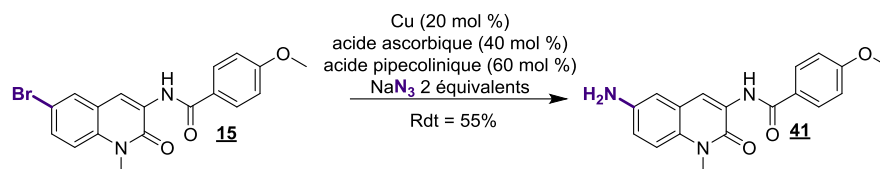


Schéma 22 : Synthèse du composé 41

Un mécanisme radicalaire a été proposé par Sajiki *et al.*⁹⁶ et argumenté récemment par des études infra-rouge.

C'est grâce à cet analogue **41** que l'on a pu obtenir le dérivé azoture **42** par une réaction de Sandmeyer (Schéma 23).⁹⁷

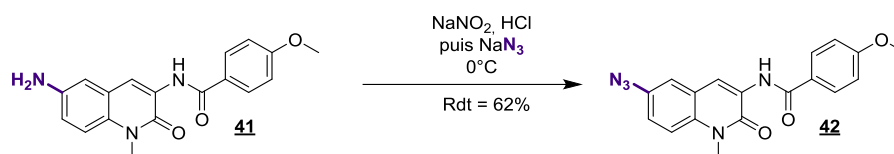


Schéma 23 : Synthèse du composé 42

Comme précédemment, nous avons voulu utiliser le dérivé aniline **41** comme plateforme pour accéder au dérivé phénol **42** par une seconde réaction de Sandmeyer (Schéma 24).⁹⁸

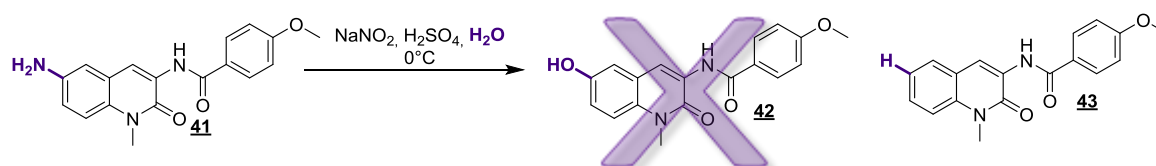
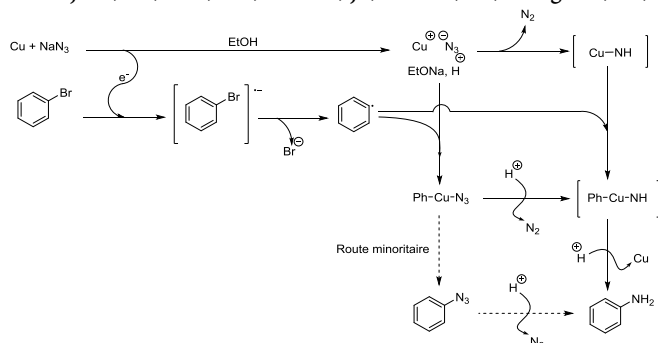


Schéma 24 : Hydroxylation de la position 6 par Sandmeyer

⁹⁶ Maejima, T. ; Ueda, M. ; Nakano, J. ; Sawama, Y. ; Monguchi, Y. ; Sajiki, H. J. Org. Chem. **2013**, *78*, 8980–8985.



⁹⁷ Sandmeyer, T. Ber. dtsch. Chem. Ges. **1884**, *17*, 1633–1635.

⁹⁸ Compain-Batissou, M. ; Latreche, D. ; Gentili, J. ; Walchshofer, N. ; Bouaziz, Z. Chem. Pharm. Bull. **2004**, *52*, 1114–1116.

Cependant, cette réaction s'est révélée inefficace ; seul le produit de réduction **43** est isolé. Nous nous sommes tournés vers une autre stratégie pour introduire un hydroxyle en C6 à partir du 6BrCaQ, notamment un couplage de type Ullmann récemment décrit par Taillefer *et al.*⁹⁹ ou encore de type Buchwald-Hartwig décrit par Buchwald *et al.*¹⁰⁰. Cependant ces stratégies permettant de former directement un phénol à partir d'une liaison carbone-halogène n'ont pas fourni le dérivé 6-OHCaQ **42**. Le seul produit isolé est la 3-aminoquinolone **44** résultant de l'hydrolyse de la liaison amide en milieu très basique (Schéma 25).

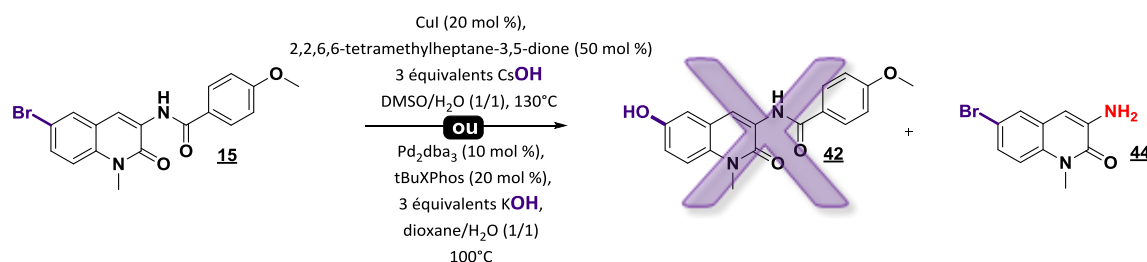


Schéma 25 : Création de la liaison carbone-oxygène

Afin de pallier ce problème, nous avons donc songé préparer le dérivé **42** selon une séquence de couplage-déprotection qui nécessiterait l'utilisation d'une base moins forte (carbonate de césium) lors de l'étape de couplage. Nous avons choisi d'utiliser l'alcool benzylique comme source d'oxygène qui pourrait être converti par la suite en phénol *via* une déprotection en présence de Pd/C et d'hydrogène. Cependant malgré l'essai de différentes conditions reportées dans la littérature pour former la liaison carbone-oxygène (Schéma 26),^{99, 100, 101} il n'a pas été possible d'isoler le produit désiré **45**.

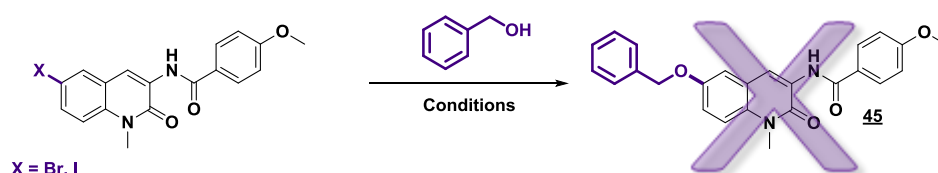


Schéma 26 : Essai avec l'alcool benzylique

La dernière stratégie prévue a été d'utiliser le dérivé boré **26** précédemment formé afin de le convertir en phénol correspondant. L'ester boronique a donc été converti en dérivé phénolique grâce à la méthode décrite par Hu, Wang *et al.*¹⁰² qui fournit dans des conditions douces le composé **46** (Schéma 27).

⁹⁹ Tlili, A.; Xia, N.; Monnier, F.; Taillefer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8725–8728.

¹⁰⁰ Anderson, K. W.; Ikawa, T.; Tundel, R. E.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10694–10695.

¹⁰¹ a) Palucki, M.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3395–3396. b) Wolter, M.; Nordmann, G.; Job, G. E.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 973–976. c) Zhang, H.; Ma, D.; Cao, W. *Synlett* **2007**, *2*, 243–246.

¹⁰² Xu, J.; Wang, X.; Shao, C.; Su, D.; Cheng, G.; Hu, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1964–1967.

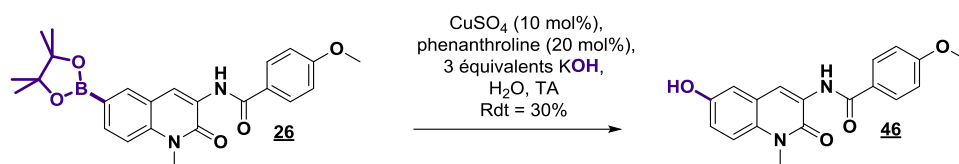


Schéma 27 : Obtention du dérivé 46

3. Série 6-CCaQ

Dans cette série, nous allons évaluer l'influence de la présence d'une fonction carbonée en position 6. Pour compléter l'étude de relation structure-activité, nous avons prévu ici d'introduire des motifs carbonés (hétéro)aromatiques ou éthyléniques (hybridation sp_2) ou encore acétylénique (hybridation sp).

3.1. Motif d'hybridation sp_2

Afin de construire un motif de type bi-aryle au niveau de la position 6, nous avons utilisé une méthode de choix pour créer cette liaison à savoir la réaction de Suzuki-Miyaura¹⁰³ entre un acide boronique et un partenaire halogéné. L'avantage de cette réaction réside dans le fait qu'elle tolère la majorité des groupements fonctionnels et se passe dans des conditions souvent assez douces. Cette méthode a permis donc d'obtenir les composés **48** et **50** (Schéma 28) :

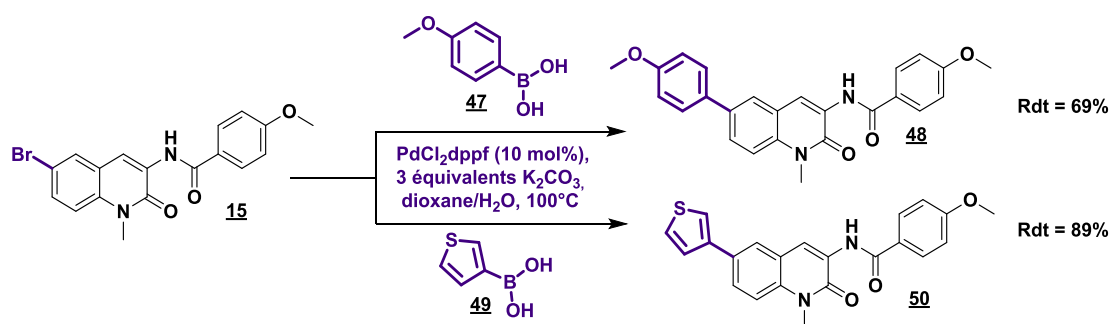


Schéma 28 : Réaction de Suzuki-Miyaura

Pour poursuivre dans cette série, après avoir introduit des motifs aromatiques, nous avons souhaité introduire des motifs de type éthyléniques en position 6.

¹⁰³ Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979** 20, 3437–3440.

Ces composés ont notamment pu être obtenus grâce à une réaction de Mizoroki-Heck¹⁰⁴ ou de Barluenga¹⁰⁵. Le motif acrylate de méthyle **51** a pu être introduit à partir du composé **22** en présence de Pd(OAc)₂/P(Otolyl)₃ comme système catalytique pour obtenir le composé **52** selon le schéma suivant mais malheureusement avec un très faible rendement¹⁰⁶ (Schéma 29):

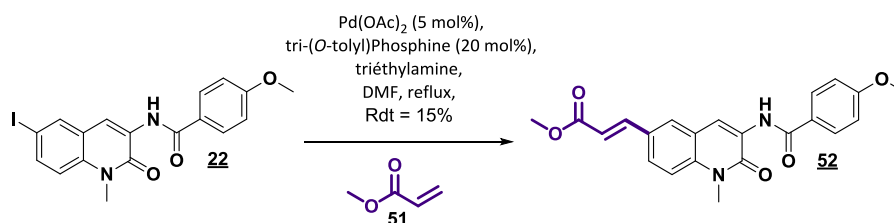


Schéma 29 : Réaction de Mizoroki-Heck

Ensuite, grâce à une réaction initialement décrite par Barluenga *et al.*¹⁰⁵ et bien développée au laboratoire, impliquant une *N*-tosylhydrazone et un aryle halogéné, nous avons pu introduire facilement le motif isostyryle (Schéma 30). Pour ce faire, nous avons utilisé des conditions mises au point au laboratoire¹⁰⁷ nous permettant d'obtenir le dérivé **54** avec un rendement de 69%.

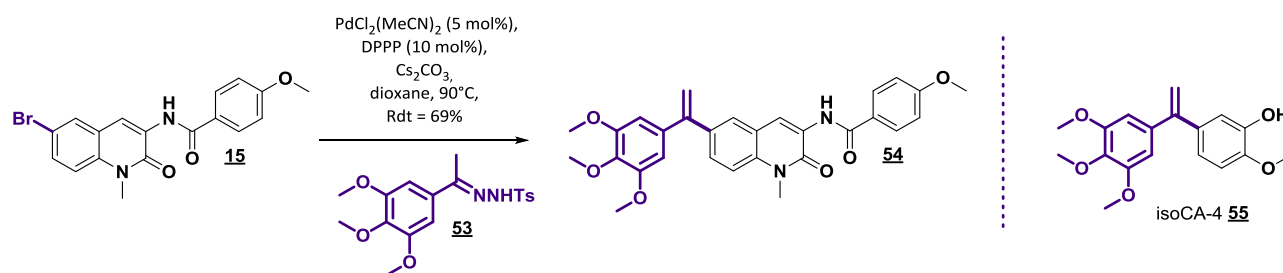


Schéma 30 : Réaction de Barluenga

Il est à noter que cet analogue peut être vu comme une molécule chimère entre le 6BrCaQ d'une part et l'isoCA-4 **55** (isomère de la combrétastatine A-4) d'autre part, un agent antivasculaire développé au laboratoire. Nous avons postulé que cette molécule pourrait être intéressante car celle-ci pourrait présenter à la fois une activité sur la Hsp90 mais aussi sur la tubuline.

¹⁰⁴ a) Heck, R. F.; Nolley, Jr., J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320–2322. b) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1971**, *44*, 581.

¹⁰⁵ Barluenga, J.; Moriel, P.; Valdés, C. and Aznar, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5587–5590.

¹⁰⁶ Guyen, B.; Schultes, C. M.; Hazel, P.; Mann, J.; Neidle, S. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 981–988.

¹⁰⁷ Brachet, E. ; Hamze, A. ; Peyrat, J.-F. ; Brion, J.-D. ; Alami, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4042–4045.

3.2. Motif d'hybridation Sp

Après avoir synthétisé ces analogues possédant un carbone hybridé sp_2 en position 6, nous avons envisagé d'introduire des motifs acétyléniques afin d'évaluer l'impact d'un carbone d'hybridation sp sur l'activité.

Dans ce contexte, en utilisant la réaction de Sonogashira-Linstrumelle,^{108,109} nous avons préparé les analogues **58** et **61** possédant une triple liaison terminale ou une fonction alcool propargylique, respectivement (Schéma 31):

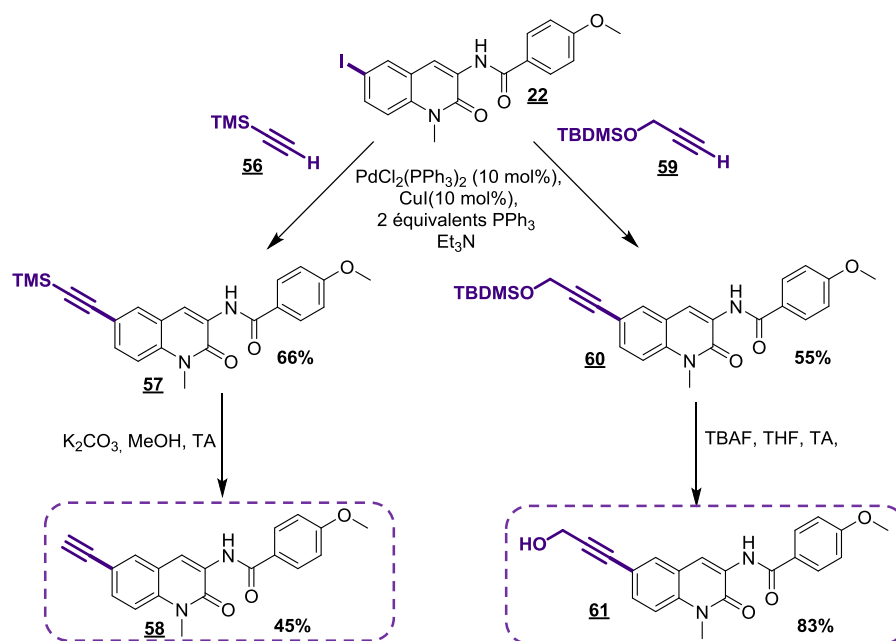


Schéma 31 : Couplages de Sonogashira-Linstrumelle

Il était intéressant aussi d'introduire la fonction nitrile en tant que carbone hybridé sp . Ainsi la cyanation palladocatalysée du composé **22** selon les conditions développées par Sakamoto *et al.*¹¹⁰ a fourni le le dérivé **62** avec un rendement acceptable de 45% (Schéma 32) :

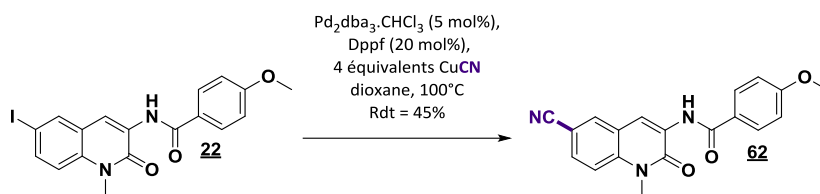


Schéma 32 : Cyanation pallado-catalysée

¹⁰⁸ a) Sonogashira, K. ; Tohda, Y. ; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470. b) Ratovelomanana, V.; Linstrumelle, G. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 315.

¹⁰⁹ Erdélyi, M.; Gogoll, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4165–4169.

¹¹⁰ Sakamoto, T.; Ohsawa, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 2323–2326.

4. Modification de la partie benzamide

Dans cette partie, nous nous sommes intéressés à la pharmacomodulation de la partie benzamide en remplaçant le groupe méthoxyle par diverses fonctions (Schéma 33). La formation de la liaison C₃-N sera effectuée selon les conditions du laboratoire à partir de la quinolone **20** dibromé en C3 et C6.

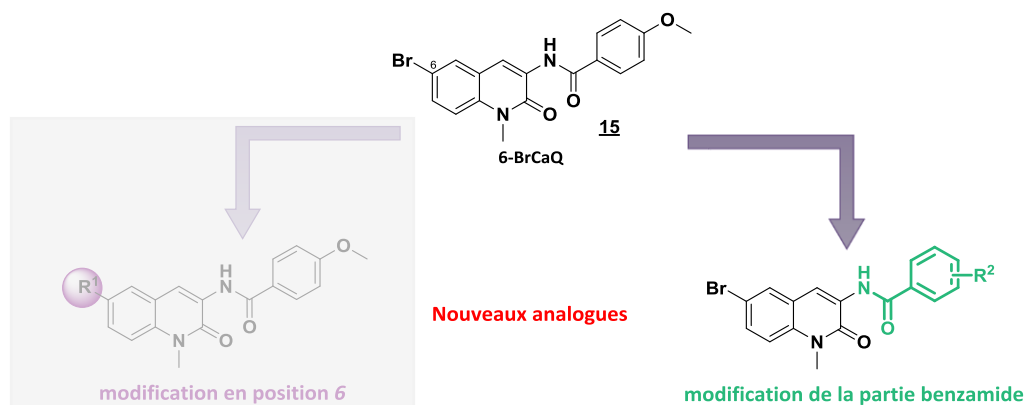


Schéma 33 : Modifications de la partie benzamide

Ainsi le couplage de l'amide **63** portant une fonction O-tosyle en para du noyau aromatique,⁹³ fourni après déprotection du groupement tosylé en présence de TBAF, la quinolone **65** potentiellement plus hydrosoluble que le 6BrCaQ grâce à l'hydroxyle libre (Schéma 34).

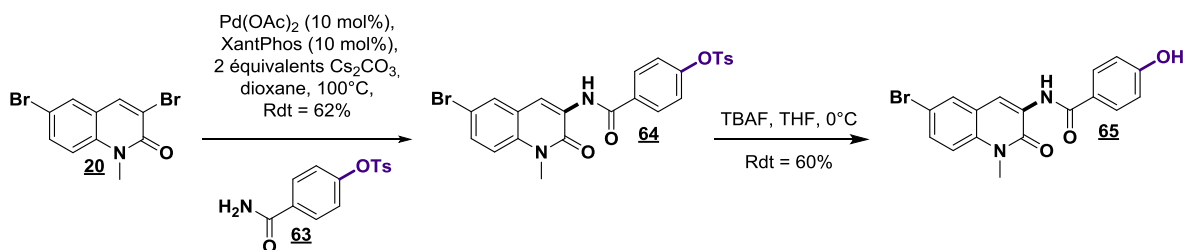


Schéma 34 : Synthèse composé 65

Comme précédemment, il était intéressant de préparer le dérivé aniline **68** pour évaluer l'influence de l'hétéroatome. Nous avons donc introduit l'amide possédant un groupement nitro en para.⁹³ L'intermédiaire **67** formé s'est révélé totalement insoluble dans tous les solvants organiques testés. Ce dernier a été réduit en aniline en utilisant une suspension de fer métallique dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à reflux (Schéma 35).

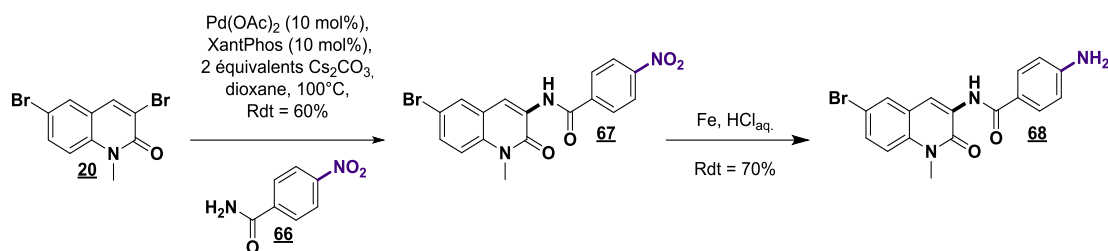


Schéma 35 : Synthèse du dérivé 68

Par la suite, nous avons décidé de modifier la position du méthoxyle sur le noyau benzamide et notamment former les dérivés **69** et **70** comportant un motif résorcilique (Schéma 36). Ce motif est particulièrement intéressant car présent dans différentes molécules naturelles d'intérêt thérapeutique. De plus ce motif est présent dans le radical **71**, molécule connue pour sa capacité à inhiber la Hsp90 au niveau du domaine N-terminal.

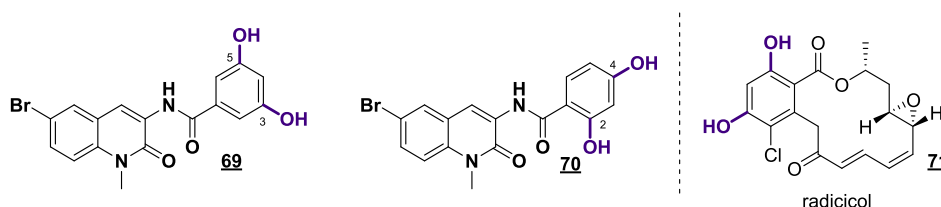


Schéma 36 : Dérivés résorcinologiques et radical

Les amides correspondants n'étant pas commerciaux, il a été nécessaire de les préparer à partir des dérivés nitriles **72** et **73** grâce à une réaction d'hydratation développée au laboratoire (Schéma 37).ⁱⁱⁱ

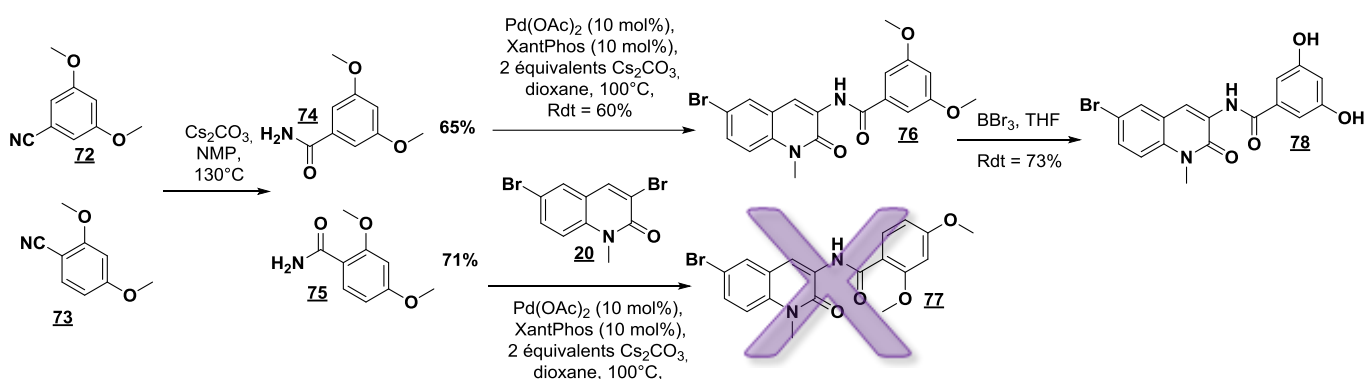


Schéma 37 : Synthèse des amides

ⁱⁱⁱ Sahnoun, S.; Messaoudi, S.; Peyrat, J.-F.; Brion, J.-D.; Alami, M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2860-2863.

Ces derniers ont ensuite été engagés dans une réaction de Buchwald-Hartwig pour obtenir les dérivés **76** et **77**. Le dérivé **76** a été obtenu par couplage suivi d'une déprotection des groupements méthoxyles en utilisant BBr_3 (Schéma 37). Cependant, il est à remarquer que le dérivé **75** n'a pas pu être couplé quelles que soient les conditions utilisées sur la quinolone dibromé **20**.

Blagg *et al.*¹¹² ont rapporté un dérivé biarylique KUI35 **8** analogue de la novobiocine possédant une très bonne activité sur la Hsp90, il nous paraissait intéressant de synthétiser l'analogue biarylique **79** du 6BrCaQ (Figure 22).

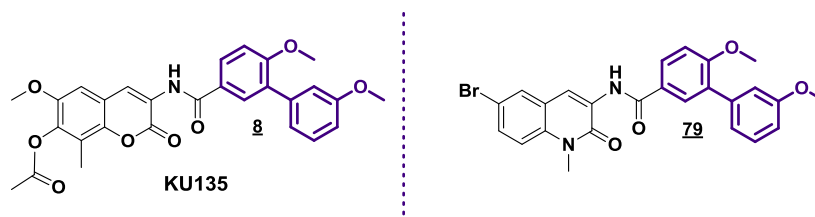


Figure 22 : Analogue du 6BrCaQ à motif biarylique

Nous avons préparé cet amide grâce à la suite réactionnelle suivante (Schéma 38). L'acide carboxylique **80** est transformé en amide par l'emploi d'imidazole **81** et d'urée **82** sous irradiation micro-ondes. L'amide **83** obtenu subit ensuite un couplage de Suzuki-Miyaura avec l'acide boronique **84** possédant une fonction méthoxyle en méta pour fournir l'amide biarylique **85** souhaitée avec un bon rendement. Ce dernier a été ensuite engagé dans un couplage de Buchwald-Hartwig avec la quinolone dibromé **20** afin de former le produit désiré avec un rendement de 68% (Schéma 38).⁹³

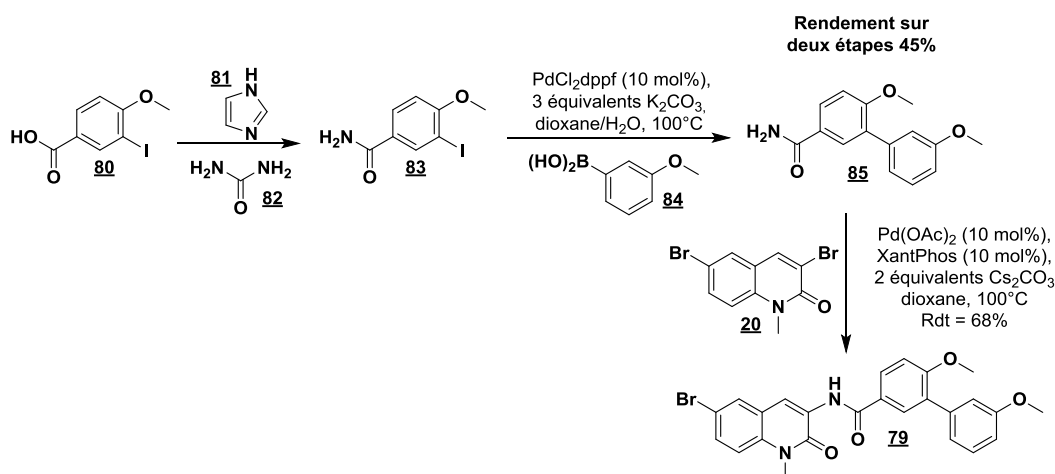


Schéma 38 : Synthèse du composé **79**

¹¹² Zhao, H; Donnelly, A. C.; Kusuma, B. R.; Brandt, G. E. L.; Brown, D.; Rajewski, R. A.; Vielhauer, G.; Holzbeierlein, J.; Blagg, B. S. J. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3839–3853.

Par la suite, nous avons projeté de synthétiser un analogue du 6BrCaQ possédant un motif osidique, ceci dans une optique double :

- *d'apporter de l'hydrosolubilité qui fait cruellement défaut au 6BrCaQ, en effet les motifs osidiques sont très souvent utilisés en chimie médicinale pour augmenter l'hydrosolubilité des composés synthétisés,*
- *d'améliorer l'activité biologique du 6BrCaQ. En effet, un motif osidique est présent sur la Novobiocine (noviose) ainsi que dans l'ATP (ribose) indiquant que la présence d'un ose peut mimer le ribose de l'ATP et peut créer le même réseau de liaison hydrogène dans le site actif.*

Ces deux avantages nous ont poussé à entreprendre la synthèse de dérivés osidiques du 6BrCaQ en introduisant un motif glucose en position 4'. Pour ce faire, nous avons utilisés les réactions classiques de glycosylation, à savoir la réaction d'Ohkubo¹¹³(SN₂) ou celle de Mitsunobu.¹¹⁴ Cependant ces deux dernières méthodes se sont révélées très peu efficaces et ont fourni le produit **88** avec seulement 15% de rendement (Schéma 39).

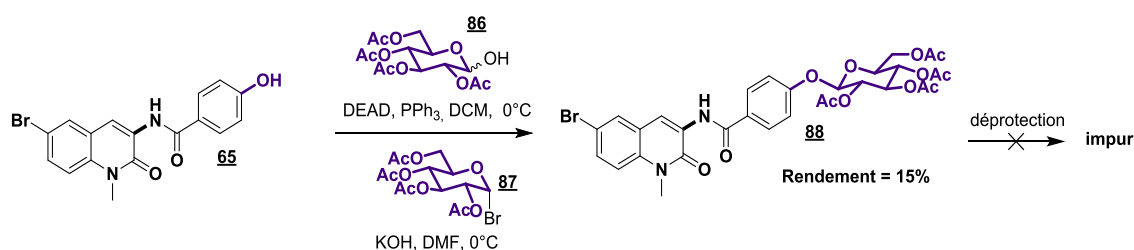


Schéma 39 : Synthèse de l'analogue osidique du 6BrCaQ

La saponification des fonctions acétates dans les conditions de Zemplen¹¹⁵ a fourni un produit qui n'a pu être caractérisé car extrêmement difficile à purifier.

5. Conclusion

Toutes ces 25 molécules ont été évaluées sur une lignée cellulaire du cancer colorectal humain (HCT116) et comparées au 6BrCaQ. Les résultats de ces tests sont reportés dans la partie suivante.

¹¹³ (a) Ohkubo, M.; Nishimura, T. ; Jona, H.; Nakano, M.; Honma T.; Morishima, H. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 8099-8112; (b) Ohkubo, M.; Kawamoto, H.; Ohno, T.; Nakano, M.; Morishima, H. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 585-592.

¹¹⁴ Mitsunobu, O.; Yamada, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967** *40*, 2380-2382

¹¹⁵ Zemplen, G.; Kuntz, A. *Chem. Ber.* **1924**, *57B*, 1357.

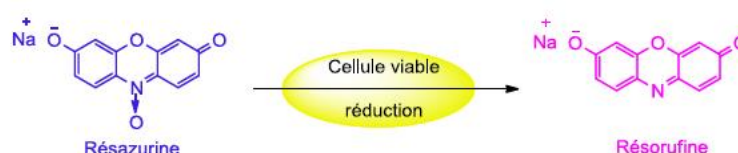
III. Principe du test biologique évaluation de la cytotoxicité (HCT116)

L'évaluation de la cytotoxicité des composés synthétisés a été réalisée sur cellules HCT116 sous la direction du Dr. Jérôme Bignon (équipe du Dr. Joanna Bakala, ICSN, Gif sur Yvette). Cet aspect de mon travail de thèse m'a permis de me familiariser avec les techniques de cultures cellulaires et les déterminations de CI_{50} .

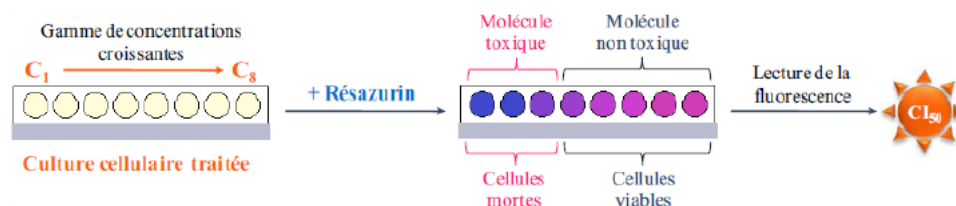
1. Description de la technique utilisée pour déterminer la Cytotoxicité

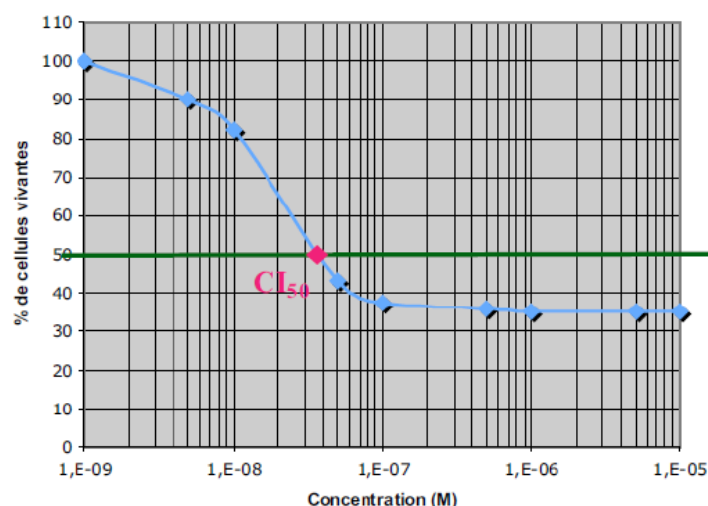
1.1. Principe

Les cellules sont incubées en présence de la molécule à tester à différentes concentrations. Après 72h d'incubation, la survie des cellules est mesurée en utilisant le réactif « CellTiter-Blue TM » (Proméga, WI, USA). Il s'agit d'une solution tampon contenant de la résazurine (solution bleu foncé) qui permet de mesurer la capacité des cellules à métaboliser la résazurine en résorufine. Une cellule viable est seule apte à effectuer cette réduction et se colore en rose très fluorescent tandis qu'une cellule non viable de faible activité métabolique ne peut réduire la résazurine.



La fluorescence observée est donc proportionnelle au nombre de cellules viables. La mesure de la fluorescence permet de déterminer la concentration du composé qui induit la mort de 50% des cellules (CI_{50}) à partir de la courbe $f(\text{Concentration}) = \text{Absorbance (\% survie cellulaire)}$.



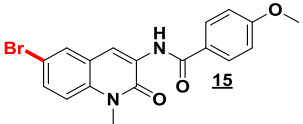
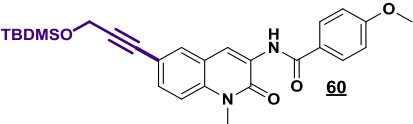
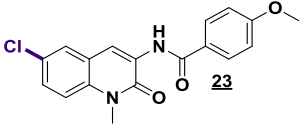
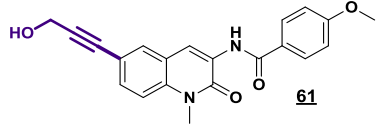
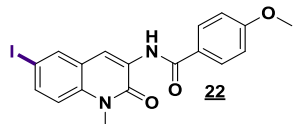
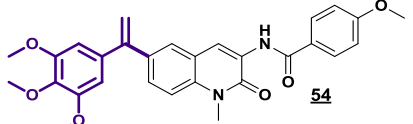


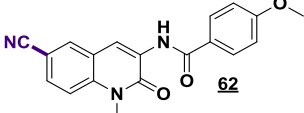
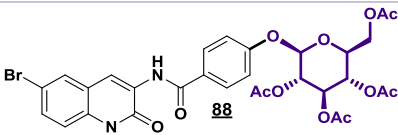
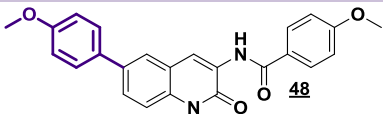
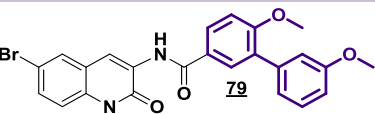
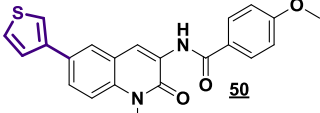
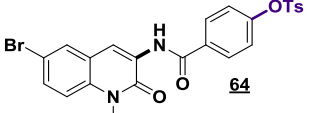
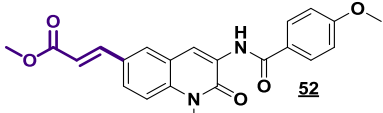
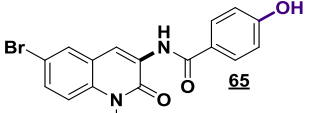
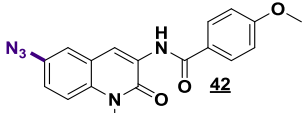
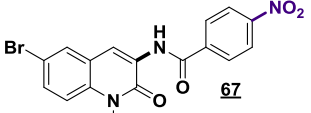
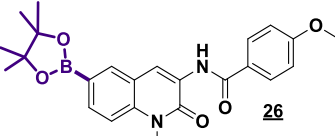
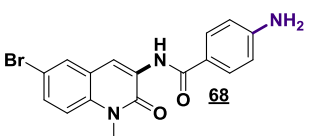
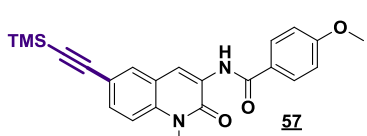
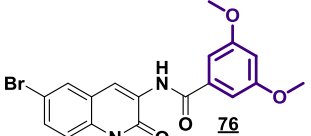
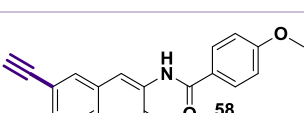
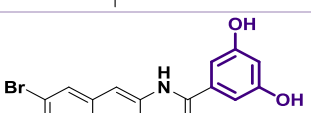
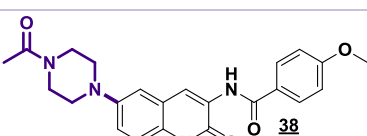
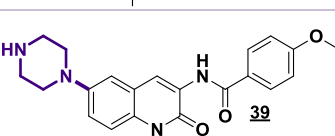
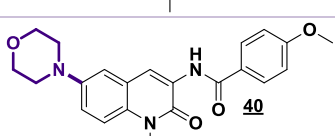
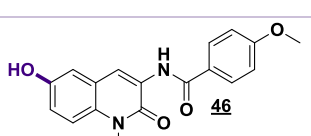
Les cellules HCT116 sont cultivées dans du milieu RPMI 1640 contenant 10 % de sérum de veau foetal et 1 % de glutamine. Toutes les lignées cellulaires sont maintenues en culture à 37 °C dans une atmosphère humide contenant 5% de CO₂. Les cellules sontensemencées dans des plaques de culture de 96 puits à raison de 2500 cellules par puits dans 50 µL de milieu de culture. Après 24 h de culture, la molécule à tester, dissoute dans le DMSO et diluée à 1/1000 dans le milieu de culture qui convient, est ajoutée dans chacun des puits à raison de 50 µL par puits. Après 72 h d'incubation, 20 µL de résazurine sont ajoutés dans chaque puits. Après 1 heure d'incubation, la fluorescence émise est mesurée à 590 nm après excitation à 560 nm à l'aide du lecteur de fluorescence Victor (Perkin-Elmer, USA). Chaque concentration est testée trois fois et chaque expérience est renouvelée trois fois.

1.2.Résultats

Les résultats que nous avons obtenus concernant la cytotoxicité sur la lignée cellulaire HCT116 sont présentés dans le tableau suivant (Tableau 2):

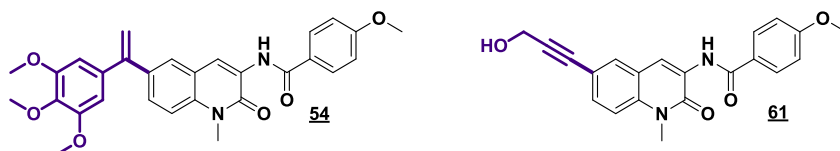
Tableau 2 : Cytotoxicité des analogues synthétisés

Molécules	IC ₅₀ (HCT116)	Molécules	IC ₅₀ (HCT116)
	4µM		>100µM
	>100µM		0.6µM
	>100µM		3µM

	>100μM		>100μM
	>100μM		>100μM
	>100μM		>100μM
	>100μM		>100μM
	>100μM		insoluble
	>100μM		>100μM
	>100μM		>100μM
	>100μM		>100μM
	>100μM		>100μM
	>100μM		>100μM

IV. Conclusion

En conclusion de ces premiers travaux d'étude RSA, il est à remarquer que beaucoup de molécules se révèlent peu ou pas cytotoxiques vis-à-vis de la lignée HCT116. Les analogues iodés et chlorés sont inactifs montrant le caractère spécifique de l'atome de brome. Ces études ont révélé que les analogues **54** et **61** présentent une activité cytotoxique intéressante. En effet, le dérivé **54** s'est montré être aussi cytotoxique et beaucoup plus soluble que le 6BrCaQ. Enfin, l'analogue **61** possédant le motif alcool propargylique s'est lui révélé être environ dix fois plus actif que le 6BrCaQ permettant d'atteindre une CI_{50} de 0,6 μ M sur HCT116. Il est à noter que c'est le premier composé de cette série possédant une activité cytotoxique dans une gamme de concentration submicromolaire. L'activité sur la Hsp90 grâce à des tests plus spécifiques tels que la dégradation des protéines clientes ou encore la mesure de l'affinité sur la Hsp90 (Kd) par une technique SPR sera prochainement abordée.



Le mécanisme de cytotoxicité de ces produits n'étant pas encore connu, les résultats obtenus avec les deux analogues **54** et **61** sont très encourageants mais ne permettent pas de bien rationaliser la relation structure-activité au niveau du site d'action. Il serait intéressant maintenant de synthétiser des analogues :

- possédant d'autres substituants au niveau de l'isostyryle ou de l'alcool propargylique,
- ayant le motif quinolinone substitué en position 4, 5, 7 ou encore 8,
- possédant un isostère du lien amide tel qu'un triazole ou une double liaison.

CHAPITRE III

1. Introduction

Ce chapitre a pour but la synthèse d'une nouvelle famille d'analogues de 6BrCaQ dont l'hétérocycle quinolinone est remplacé par son bioisostère quinoxalinone (Figure 23). Nous souhaitons évaluer l'influence de l'hétérocycle sur l'activité biologique ; la présence d'un atome d'azote supplémentaire sur la partie hétérocyclique pourrait améliorer les propriétés physico-chimiques. En effet, l'ajout d'hétéroatome pourrait influencer les paramètres ADME notamment grâce à une modification des paramètres de Lipinski. L'ajout d'un atome d'azote augmenterait le nombre d'accepteur de liaisons hydrogènes par rapport au 6BrCaQ. De plus, Le coefficient de partage estimé (LogP_{est}) de la série quinoxalinone ($\text{LogP}_{\text{est}}=2,64$) serait théoriquement plus faible qu'en série quinolinone ($\text{LogP}_{\text{est}}=2,86$) ceci augmenterait la solubilité de ces composés faisant défaut dans la série du 6BrCaQ. Enfin, les résultats biologiques obtenus nous permettraient de renseigner la relation structure-activité de cette série de molécules vis-à-vis de l'inhibition de la Hsp90.

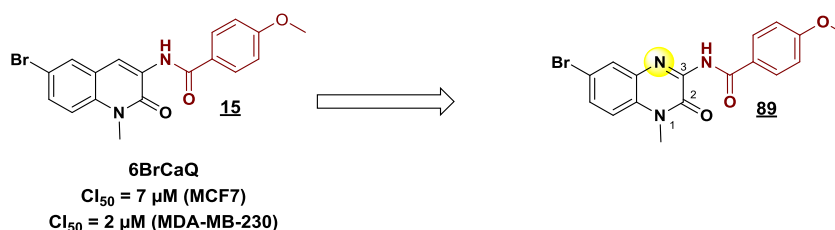
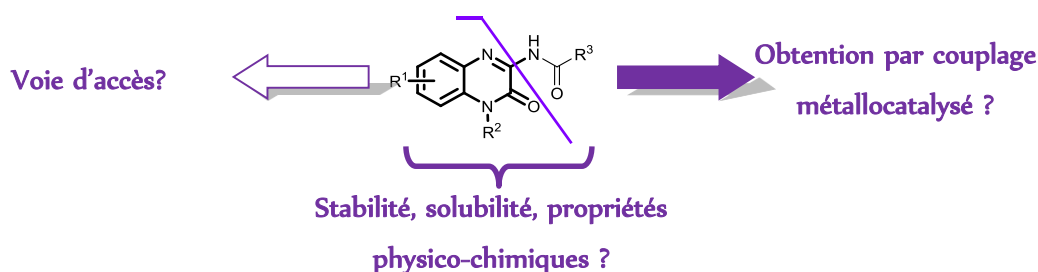


Figure 23 : Pharmacomodulation envisagée

En plus de l'intérêt biologique que cette famille de molécules peut présenter, d'un point de vue purement synthétique, il serait intéressant d'étudier la réactivité de l'hétérocycle quinoxalinone. En effet, celle-ci est peu décrite dans la littérature, particulièrement vis-à-vis de réactions métallo-catalysées.



Avant de présenter la stratégie que nous avons choisi d'explorer pour préparer nos molécules cibles, nous ferons un bref rappel des méthodes de la littérature qui permettent d'introduire un nucléophile azoté en position C-3 de la quinoxalinone.

II. Accès aux 3-aminoquinoxalin-2-ones.

Deux méthodes sont utilisées dans la littérature pour la construction du lien C-N en position 3 du motif quinoxalinone (Schéma 40). Nous décrirons les stratégies utilisées pour accéder aux dérivés 3-aminoquinoxalinones puis celles pour la synthèse des structures 3-amidoquinoxalinones.

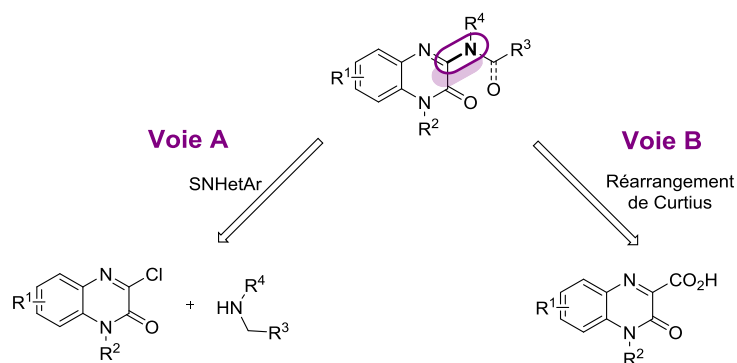


Schéma 40 : Obtention des 3-amino et 3-amidoquinoxalinones

1. 3-aminoquinoxalinones

Plusieurs stratégies peuvent être employées afin d'accéder à des structures 3-aminoquinoxalinones. Fréquemment utilisée, la **voie A** (Schéma 41) permet, par substitution nucléophile hétéroaromatique (SNHetAr) sous activation thermique d'accéder à des composés 3-amino- et 3-anilino-quinoxalinones avec de bons rendements.

Grâce à cette voie A, l'équipe de De Esch¹¹⁶ a pu accéder à une famille de ligands ciblant le récepteur histaminergique en effectuant une substitution nucléophile hétéroaromatique de la 3-chloroquinoxalinone **90** par la N-méthyl-pipérazine **91** (Schéma 41).

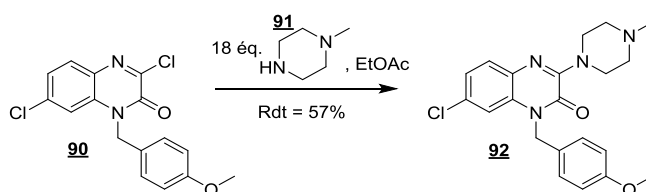


Schéma 41 : Substitution nucléophile hétéroaromatique de De Esch

¹¹⁶ Smits, R. A. ; Lim, H. D.; Hanzer, A.; Zuiderveld, O. P.; Guaita, E.; Adami, M.; Coruzzi, G.; Leurs, R.; De Esch, I. J. P. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2457-2467.

Une extension de cette méthode à des anilines primaires et secondaires a été développée par l'équipe de Dudash¹¹⁷ et permet de la même façon, d'accéder à des dérivés de type 3-anilino-quinoxalinone **95** (Schéma 42).

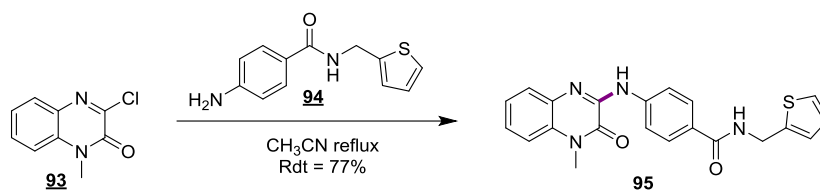


Schéma 42 : Substitutions nucléophile hétéroaromatique décrite par Dudash

Dans cette étude, les anilines engagées sont suffisamment nucléophiles pour participer à une SNHetAr ce qui a conduit à des inhibiteurs de glycogène phosphorylase avec de bons rendements. Cependant, cette méthode n'est pas applicable aux amides en raison de leur trop faible nucléophilie.

2. 3-amidoquinoxalinones

Il est possible d'accéder aux dérivés 3-amido-quinoxalinones en utilisant une SNHetAr, grâce à l'utilisation de deux étapes successives comme le montre la synthèse d'un agoniste des récepteurs cannabinoïde **99** (Schéma 43).¹¹⁸ La quinoxalin-2(1H)-one **96** est soumise à une réaction de SNHetAr en présence d'amidure de sodium pour obtenir le dérivé 3-aminoquinoxalin-2(1H)-one **97** qui est ensuite acylé par du chlorure de 1-naphthoyle **98** en milieu basique. Le produit attendu **99** est obtenu avec un rendement global de 19%.

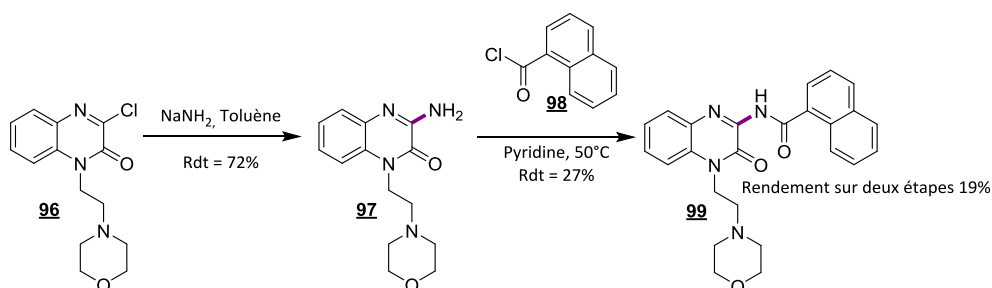


Schéma 43 : Synthèse d'un agoniste du récepteur CB-2

¹¹⁷ Dudash Jr, J. ; Zhang, Y. ; Moore, J. B. ; Look, R. ; Liang, Y. ; Beavers, M. P. ; Conway, B. R. ; Rybczynski, P. J. ; Demarest, K. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4790-4793.

¹¹⁸ Cowden, W. B. ; March, D. R. ; Robertson, A. ; Jenkins, N. *WO* 2005021547 A2 20050310, **2005**

L'accès aux dérivés de type 3-amido-quinoxalinone est aussi décrit par réarrangement de Curtius (**voie B**) d'une quinoxalinone possédant une fonction acide carboxylique en C₃ pour fournir des dérivés 3-amido-quinoxalinones *via* l'intermédiaire isocyanate (Schéma 44).¹¹⁸

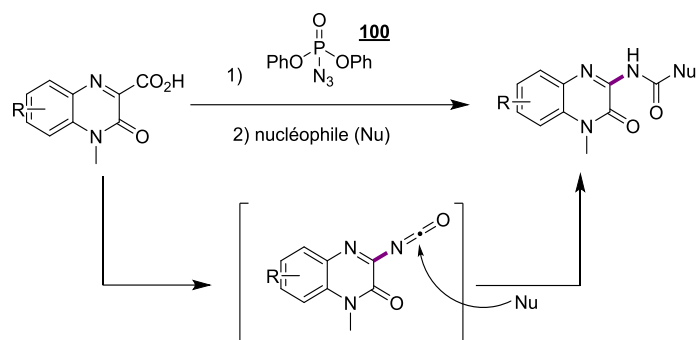


Schéma 44 : réarrangement de Curtius

Les deux méthodes présentées précédemment n'ont pas été sélectionnées pour la synthèse de nos analogues. En effet *via* la **voie A**, les amides sont de mauvais partenaires nucléophiles dans les réactions de S_NAr. De plus, la stratégie en deux étapes d'amination puis acylation par des chlorures de benzoyle donne de faibles rendements. Quant à la **voie B**, la multiplication des étapes de réaction et la nécessité d'utiliser une espèce nucléophile rend la synthèse d'une bibliothèque d'analogues difficile. L'examen de la littérature a révélé un manque de méthodes convergentes et rapides pour accéder aux 3-amidoquinoxalin-2-ones diversement substituées. Nous avons donc souhaité répondre à cet objectif en développant une nouvelle méthode permettant d'introduire aisément des amides diversement fonctionnalisés en position 3 de la quinoxalinone.

III. Accès aux analogues du 6BrCaQ de type 3-amidoquinoxalin-2-ones

Dans le but de préparer de façon convergente et rapide une bibliothèque d'analogues du 6BrCaQ en série quinoxalinone, nous avons conçu la formation de la liaison C-N en C₃ selon deux voies de synthèse complémentaires (Schéma 45) :

- Par couplage pallado-catalysé de type Buchwald-Hartwig entre un dérivé 3-chloroquinoxalin-2-one et un nucléophile de type amide,
- par C-H amination entre une quinoxalin-2-one et un partenaire amide.

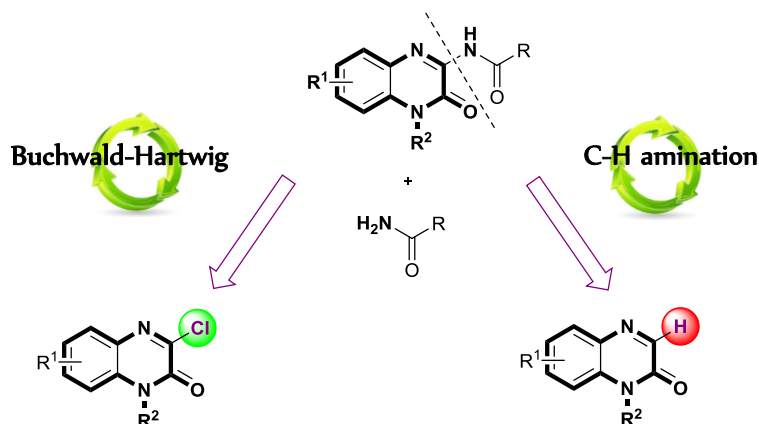


Schéma 45 : Stratégies d'accès aux dérivés 3-amidoquinoxalinones

Nous aborderons d'abord le développement du couplage métallo-catalysé de type Buchwald-Hartwig entre une 3-chloroquinoxalinone et des partenaires amides puis nous décrirons brièvement la réaction de C-H amidation de la quinoxalinone que nous avons aussi étudiée en tant que méthode alternative.

1. Amidation selon Buchwald-Hartwig : rappels bibliographiques

Un bref rappel bibliographique de la réaction de Buchwald-Hartwig commencera ce paragraphe.

L'amination d'Ullmann¹¹⁹ et Goldberg¹²⁰ d'halogénures d'aryles par un sel de cuivre date du début du XX^{ème} siècle.¹²¹ Cependant, l'une des limitations principales est l'utilisation de conditions opératoires draconiennes (températures élevées, bases fortes, temps de réaction longs et quantités stoechiométriques de cuivre).

¹¹⁹ Ullmann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, 36, 2382-2384.

¹²⁰ Goldberg, I. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, 39, 1691-1692.

¹²¹ Kunz, K. ; Scholz, U. ; Ganzer, D. ; *Synlett*, **2003**, 2428-2439

Les pionniers dans ce que l'on pourrait appeler la réaction de *N*-arylation moderne sont Stephen L. Buchwald^{122,123} et John F. Hartwig,^{124,125} qui ont rapporté la même année des études séparées sur la catalyse par le palladium de cette réaction.

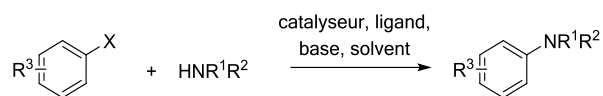


Schéma 46 : Création de la liaison C-N metallo-catalysée

Ces dernières années, cette réaction est devenue polyvalente et a permis de synthétiser plusieurs dérivés auparavant difficiles d'accès.¹²⁶ Les recherches effectuées ont permis de diversifier les catalyseurs, les rendant moins sensibles à l'air et à l'humidité, d'utiliser des solvants et des bases plus communs, de réduire les temps de réactions, d'abaisser la température (même à température ambiante¹²⁷) et d'augmenter ainsi les rendements et la sélectivité.

¹²² Guram, A. S.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7901-7902.

¹²³ Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Edit.* **1995**, *34*, 1348-1350.

¹²⁴ Paul, F.; Patt, J.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5969-5970.

¹²⁵ Driver, M. S.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7217-7218.

¹²⁶ (a) Evano, G. ; Blanchard, N.; Toumi, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054–3131. (b) Hartwig, J. F. *Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, Sausalito, **2010**, 907; (c) Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1534–1544; (d) Martin, R.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461–1473 (e) Surry D. S. ; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338–6361.

¹²⁷ Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2413–2416.

La réaction de *N*-arylation nécessite l'utilisation d'une base, d'un catalyseur et d'un ligand approprié. Dans ce cas, les complexes de palladium Pd(OAc)₂ ou Pd₂dba₃ se sont avérés être des catalyseurs de choix, et divers ligands de type phosphine ou carbénoïde favorisent la réaction.

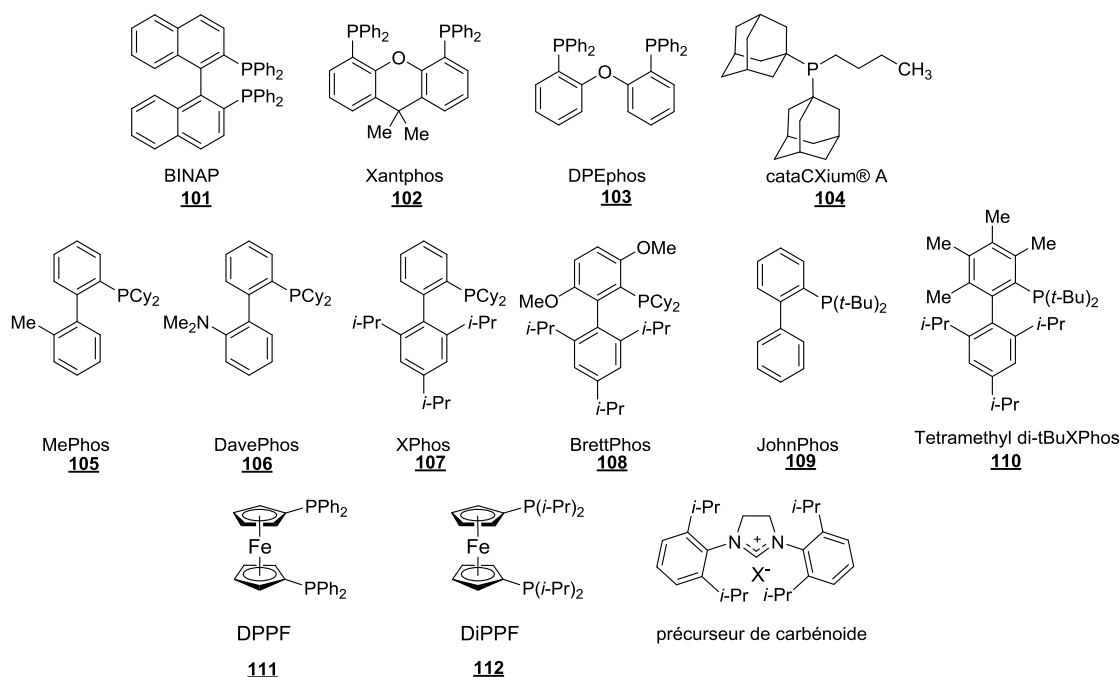


Figure 24 : Ligands utilisés dans diverses réactions d'aminations

De plus, lors de cette réaction, il est nécessaire d'avoir comme point de départ un palladium au degré d'oxydation zéro à la base du cycle catalytique. Si le complexe de palladium utilisé est un Pd(II), une étape de réduction en Pd(0) est nécessaire pour amorcer le cycle catalytique. Cette réduction peut avoir lieu *via* le ligand ou la base.¹²⁸ Afin d'éviter les réactions parasites pendant le processus de réduction du palladium, différents groupes ont travaillé sur le développement de pré-catalyseur, en lieu et place du catalyseur et du ligand, stable à l'air et à l'humidité, qui est réduit *in-situ* en espèce réactive par la base ajoutée dans le milieu. Quelques exemples sont représentés illustrant la possibilité de faire réagir des espèces très peu réactives et des systèmes fortement encombrés en utilisant de faible charge catalytique.¹²⁹

¹²⁸ a) Amatore, C.; Carre, E.; Jutand, A.; M'Barki, M. A.; Meyer, G., *Organometallics* **1995**, *14*, 5605, b) Jutand, A., *Chem.Rev.* **2008**, *108*, 2300.

¹²⁹ Bedford, R. B.; Cazin, C. S. J.; Coles, Simon J.; Gelbrich, T.; Horton, P. N.; Hursthouse, M. B.; Light, M.E. *Organometallics* **2003**, *22*, 987. Chartoire, A.; Lesieur, M.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P.; Cazin, C. S. J.; *Organometallics* **2011**, *30*, 4432. Kinzel, T.; Zhang, Y.; Buchwald, S. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14073. O'Brien, C. J.; Kantchev, E. A. B.; Valente, C.; Hadei, N.; Chass, G. A.; Lough, A.; Hopkinson, A. C.; Organ, M. G.; *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 4743.

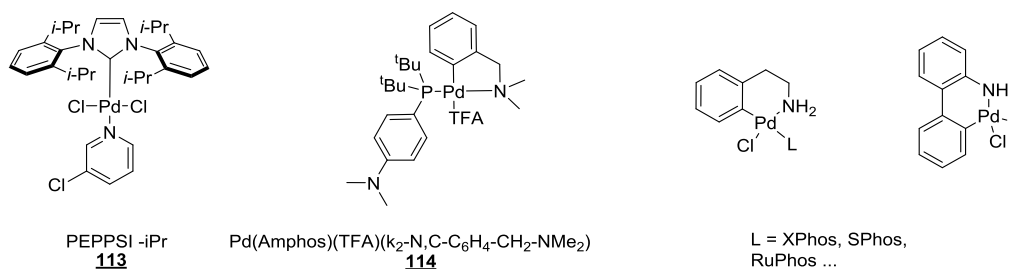


Figure 25 : Pré-catalyseurs dans les réactions d'aminations

Le mécanisme de l'amination de Buchwald-Hartwig (Schéma 47) est similaire à celui décrit pour la formation d'une liaison C-C.^{130,131} Le complexe phosphine-palladium(0) subit une addition oxydante avec l'halogénure aromatique, le complexe **II** formé évolue après une étape de coordination de l'amine en complexe **III**. Cette coordination va exacerber l'acidité de l'amine qui subit en présence de la base l'élimination de HX et conduire au complexe **IV**. Après élimination réductrice, l'amine aromatique est obtenue, régénérant ainsi le complexe **I**.^{132,133}

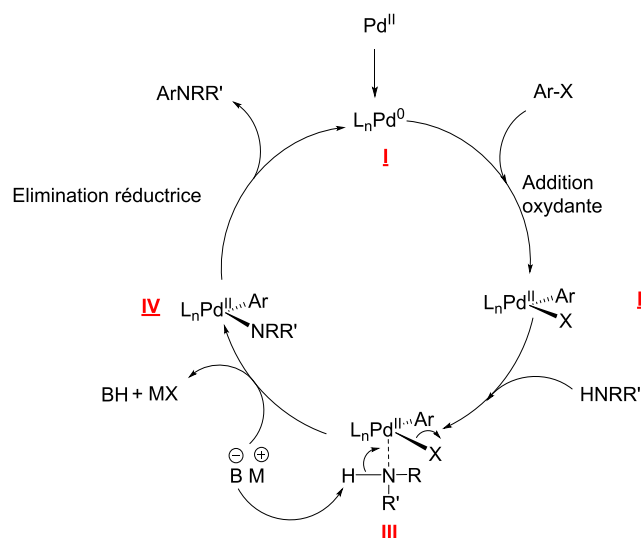


Schéma 47 : Mécanisme de Buchwald-Hartwig

Ces dernières années, la réaction a été étendue à différents nucléophiles azotés (amides,¹³⁴ azoles,¹³⁵ ...) et divers électrophiles (tosylates,¹³⁶ mésylates,¹³⁷ ...). Ce couplage a été très étudié et ainsi des conditions relativement douces (base faible, température peu élevée....) ont été développées pour différents substrats, cependant peu d'exemples décrivent le couplage d'amide sur des halogénures

¹³⁰ Singh, U. K. ; Stieter, E. R. ; Blackmond, D. G. ; Buchwald, S. L. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 14104

¹³¹ Alcazar-Roman, L. M. ; Hartwig, J. F. ; Rheingold, A. L. ; Liable-Sands, L. M. ; Guzei, I. A. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 4618

¹³² Surry, D. S. ; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2008**, *47*, 6338.

¹³³ Shekhar, S. ; Ryberg, P. ; Hartwig, J. F. ; Mathew, J. S. ; Blackmond, D. G. ; Strieter, E. R. ; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3584.

¹³⁴ Yin, J. ; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1101-1104.

¹³⁵ Anderson, K. W. ; Tundel, R. E. ; Ikawa, T. ; Altman, R. A. ; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Edit.* **2006**, *45*, 6523-6527.

¹³⁶ Huang, X. ; Anderson, K. W. ; Zim, D. ; Jiang, L. ; Klapars, A. ; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6653-6655.

¹³⁷ Fors, B. P. ; Watson, D. A. ; Biscoe, M. R. ; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13552-13554.

hétérocycliques notamment azotés. Nous rapporterons ici quelques exemples de la littérature en se focalisant sur le couplage d'espèces faiblement nucléophiles.

2. Réaction de Buchwald-Hartwig de la littérature

Vince *et al.*¹³⁸ ont décrit le couplage de divers amides sur des purines afin d'obtenir une famille d'inhibiteurs de l'intégrase du VIH. En utilisant, comme système catalytique, le Pd(OAc)₂ associé au XPhos dans le toluène, il est possible d'obtenir la molécule désirée après 48 heures à 110°C mais avec un rendement de 29% (Schéma 48).

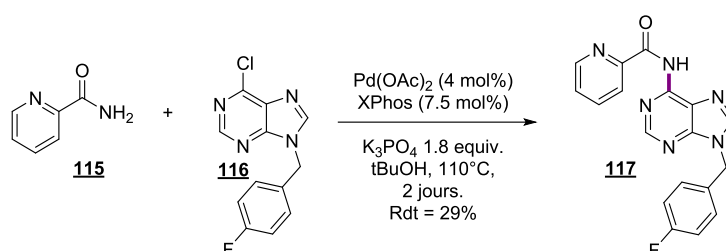


Schéma 48 : Amidation de la chloropurine

Burgos *et al.*¹³⁹ ont pu obtenir suite à une optimisation des conditions opératoires des analogues de variolines **120** (Schéma 49), composé hétérocyclique azoté d'origine marine possédant une activité antitumorale *via* une inhibition de protéines kinases. Le Schéma 49 illustre le couplage entre l'aminopyridine **118** et l'hétérocycle trihalogéné **119**. Le défi relevé consistait à réaliser l'amination sélectivement sur le C₉.

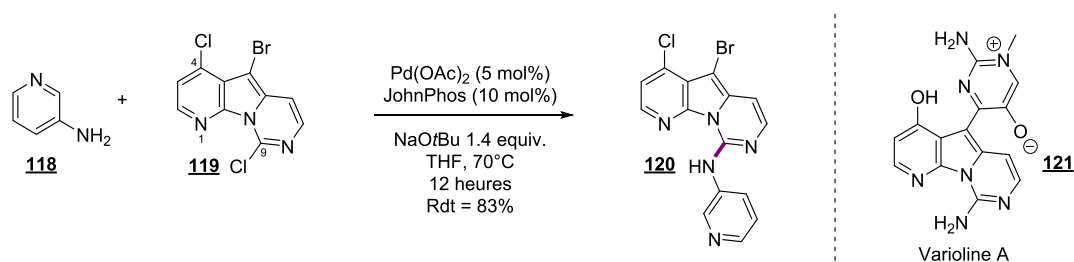


Schéma 49 : Synthèse d'analogues de Varioline 120

Dans ces couplages il est aussi possible d'utiliser des pseudo-halogénures d'aryles en tant qu'électrophiles. C'est le cas notamment de nonafluorobutanesulfonate d'aryles obtenus aisément à partir du phénol correspondant et du fluorure de perfluorobutanesulfonyle. Dans cette optique,

¹³⁸ Li, X. N.; Vince, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5742.

¹³⁹ A. Baeza, C. Burgos, J. Alvarez-Builla, J. J. Vaquero, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2597

Shekhar *et al.*¹⁴⁰ ont rapporté récemment une méthode efficace de couplage de sulfonamides **123**, nucléophiles pauvres en électrons, avec des structures (hétéro)aromatiques et notamment des quinoléines **122** (Schéma 50).

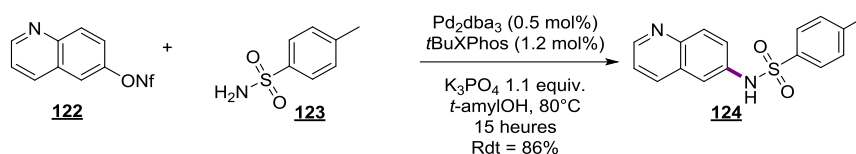


Schéma 50 : Amination d'aryl nonaflates

Très récemment, Buchwald *et al.*,¹⁴¹ précurseurs du concept de précatalyseurs, ont démontré la puissance de ceux-ci dans une création de liaison C-N. En effet, des électrophiles très peu réactifs comme les dérivés chlorés ont été efficacement couplés avec différentes anilines notamment hétérocycliques. La quantité « homéopathique » de catalyseurs utilisée démontre l'efficacité de ces précomplexes, permettant d'obtenir des rendements quasi-quantitatifs lors de création de la liaison C-N (Schéma 51).

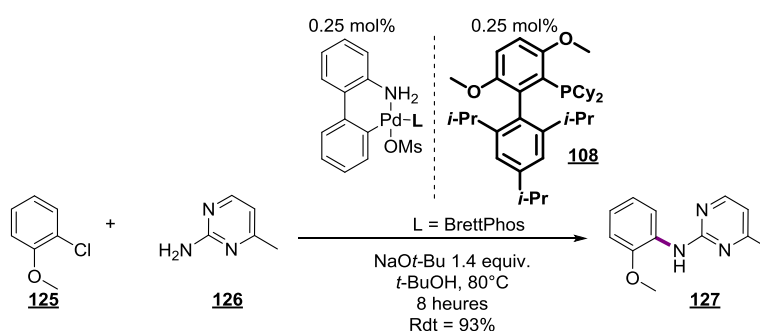


Schéma 51 : Utilisation de pré-catalyseur dans une amination d'électrophile chloré

Au laboratoire a été décrit^{93,142} une méthode générale de couplage pallado-catalysée de nucléophiles azotés sur divers hétérocycles tels que des coumarines, chromènes et quinolones. Ces travaux nous serviront comme point de départ pour la synthèse de nos analogues du 6BrCaQ en série quinoxalinone.

¹⁴⁰ Shekhar, S. ; Dunn, T. B. ; Kotecki, B. J. ; Montavon, D. K. ; Cullen, S. C. *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 4552-4553.

¹⁴¹ Bruno, N. C. ; Tudge, M. T. ; Buchwald, S. L. ; *Chem. Sci.*, **2013**, 4, 916.

¹⁴² Soussi, M. A. ; Audisio, D. ; Messaoudi, S. ; Provot, O. ; Brion, J.-D. ; Alami, M. *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 5077-5088

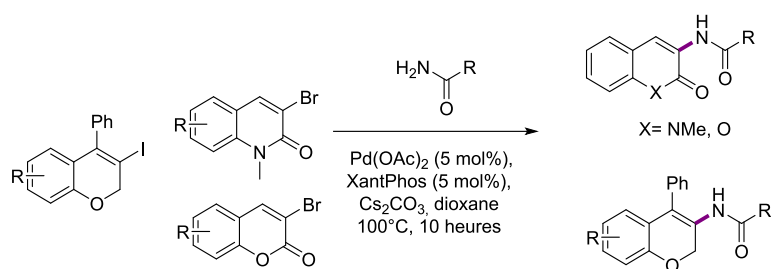


Schéma 52 : Amidations développées au laboratoire

IV. Amidation de la 3-chloroquinoxalin-2-one

L'examen de la littérature a montré que la réactivité de la 3-chloroquinoxalin-2-one n'est pas connue vis-à-vis de la réaction de Buchwald-Hartwig. Nous avons donc décidé d'étudier cette réaction avec les dérivés 3-chloroquinoxalinones moins réactifs que leurs homologues bromés et iodés. L'objectif est de définir des conditions opératoires efficaces aptes à fournir diverses structures 3-amidoquinoxalin-2-ones.

1. Synthèse de 3-chloroquinoxalin-2-one

Très peu de méthodes d'obtention de 3-chloroquinoxalin-2-one différemment substituées sont décrites dans la littérature.^{116,117, 143}

La 3-chloroquinoxalin-2-one **93** a été synthétisée en modifiant la voie d'accès décrite par Dudash *et al.*¹¹⁷ Elle consiste en la formation de la quinoxaline-2,3-dione **131** par condensation de l'acide oxalique **130** avec l'orthophénylènediamine dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (2N) à reflux. Le composé est ensuite soumis à l'addition goutte à goutte de trichlorure de phosphore dans le DMF à 0°C pour obtenir le dérivé monochloré (Schéma 53). Il est important de noter que l'ajout de POCl₃ à température ambiante dans les conditions décrites par Dudash *et al.* conduit à un mélange de deux composés mono- et dichloré.

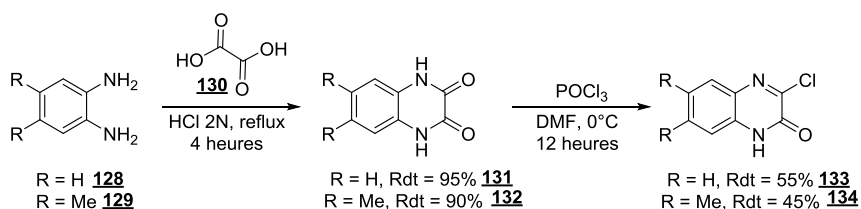
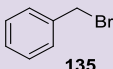
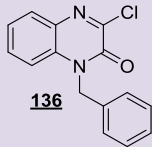
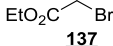
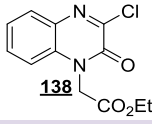
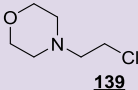
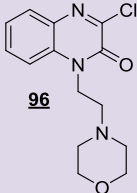

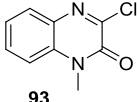

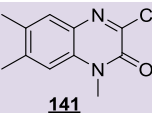


Schéma 53 : Synthèse des quinoxalinones

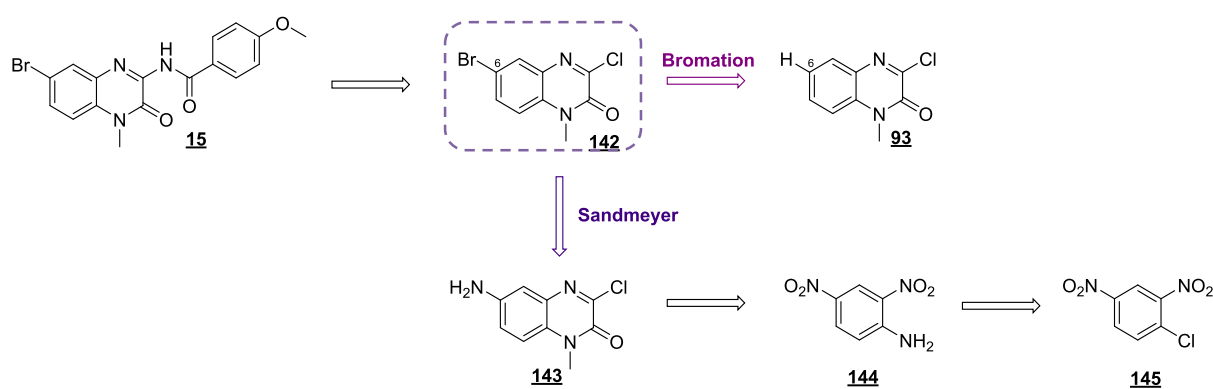
¹⁴³ Loev, B.; Musser, J. H.; Brown, R. E.; Jones, H.; Kahen, R.; Huang, F. C.; Khandwala, A.; Sonnino-Goldman, P.; Leibowitz, M. J. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 363-366.

L'alkylation de la fonction lactame de l'hétérocycle a été effectuée en présence d'hydrure de sodium et d'halogénures d'alkyle. Les différents composés listés dans le Tableau 3 ont été obtenus avec un rendement compris entre 60 et 85%.

Tableau 3 : Synthèse des quinoxalinones 93 à 141

Entrée	Quinoxalinones	halogénures	Produits	Rendement (%)
1	133	 135	 136	73
2	133	 137	 138	70
3	133	 139	 96	60
4	133	 140	 93	85
5	134	 140	 141	65

Nous avons envisagé la synthèse de quinoxalinones possédant un substituant en position 6, notamment un atome de brome, permettant d'accéder aux analogues direct du 6BrCaQ. La littérature ne rapporte que peu de méthodes d'accès à ces dérivés monosubstitués sur le noyau aromatique.^{143,144} Nous avons donc étudié ces voies pour la synthèse des produits de départ.



¹⁴⁴ Makino, K.; Sakata, G.; Morimoto, K. *Heterocycles* **1985**, 23, 2025 – 2034.

Par analogie avec la bromation sélective de la 3-bromoquinolone **19** (Schéma 15), il a été envisagé de fonctionnaliser l'hétérocycle 3-chloroquinoxalinone **93** par bromation électrophile aromatique en utilisant le trihydrobromure de N-méthylpyrrolidin-2-one (MPHT)¹⁴⁵, le N-bromosuccinimide ou encore le dibrome (Br₂). Cependant il n'a pas été possible d'isoler le produit désiré **142**, seul des produits de dégradation sont observés quel que soit l'agent de bromation électrophile (Schéma 55).

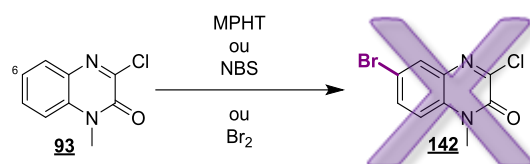


Schéma 55 : Essais de bromation de la position 6

Nous avons exploré dans un second temps, l'obtention du dérivé **142** par une réaction de Sandmeyer à partir de **143** (Schéma 14).

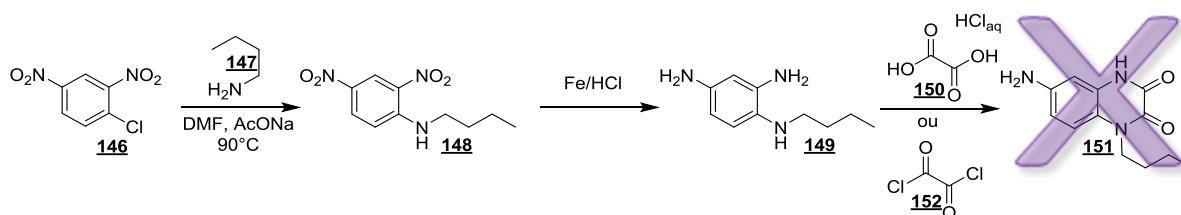


Schéma 56 : Synthèse de la 6-aminoquinoxalinone

Disposant de la 1-Chloro-2,4-dinitrobenzène **146**, la S_NAr s'effectue comme prévu en présence de la butylamine **147**. Le produit **148** obtenu est engagé dans une étape de réduction de la fonction nitro par le fer dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 2N. Le composé résultant est ensuite engagé dans une cyclisation avec de l'acide oxalique **150** ou du chlorure d'oxalyle **152** mais malheureusement sans obtenir les produits escomptés ne laissant place qu'au produit **149**. (Schéma 56)

Malgré toutes nos tentatives, nous n'avons pas pu accéder à des quinoxalinones bromés en position **6**. Il serait donc nécessaire de développer une voie d'accès efficace afin d'obtenir l'analogue du 6BrCaQ en série quinoxalinone.

Nous avons donc utilisé une amination reductrice afin d'alkyler le dérivé 4-fluoro-2-nitroaniline **153** disponible au laboratoire (Schéma 57). La réaction a eu lieu en deux temps en effectuant d'abord le sel

¹⁴⁵ Bekaert, A. ; Provot, O. ; Rasolojaona, O. ; Alami, M. ; Brion, J.-D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4187-4191.

de trifluoroacétate d'iminium qui est ensuite réduit *in-situ* par du borohydrure de sodium. Ceci nous a permis d'obtenir le dérivé monoalkylé avec un rendement acceptable de 45% (Schéma 57).

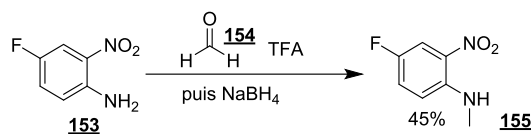


Schéma 57 : Amination réductrice de la 4-fluoro-2-nitroaniline

Le composé **155** est ensuite engagé dans une réaction de réduction en présence de fer dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique pour obtenir le dérivé dianiline (Schéma 58). Ce dernier en présence d'acide oxalique **150**, n'a pas conduit au composé cyclisé. Nous avons essayé de réaliser ces deux étapes en un seul pot car les deux transformations sont menées en milieu acide. Cependant, le dérivé cyclisé **66** n'a jamais été obtenu mais uniquement le produit de la réduction de la fonction nitro a été isolé avec un faible rendement de 15%.

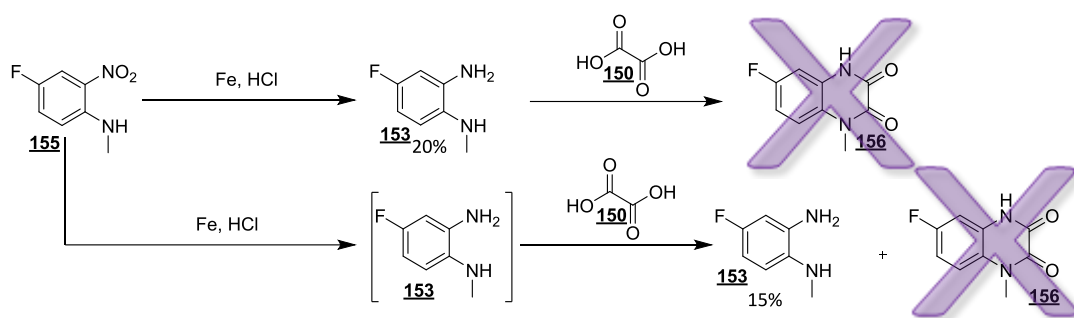


Schéma 58 : Essais de réduction et de cyclisation

Ayant à notre disposition la dianiline fluorée **153**, nous l'avons fait réagir en présence de chlorure d'oxalyle **152** en espérant former le produit de cyclisation. Cependant, malgré le contrôle de la température ainsi que la vitesse d'addition du réactif, le produit attendu **156** n'a jamais été obtenu. En revanche, nous avons isolé un nouveau produit inattendu **157** provenant de la condensation de deux dianilines **153** sur le chlorure d'oxalyle **152** avec un rendement de 80% (Schéma 59).

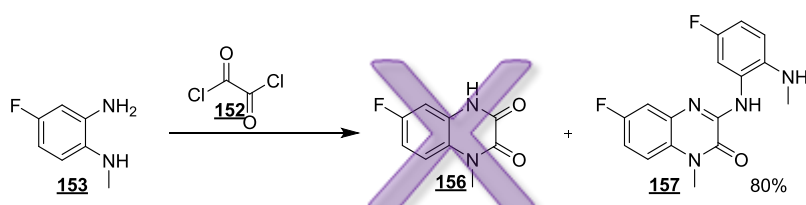
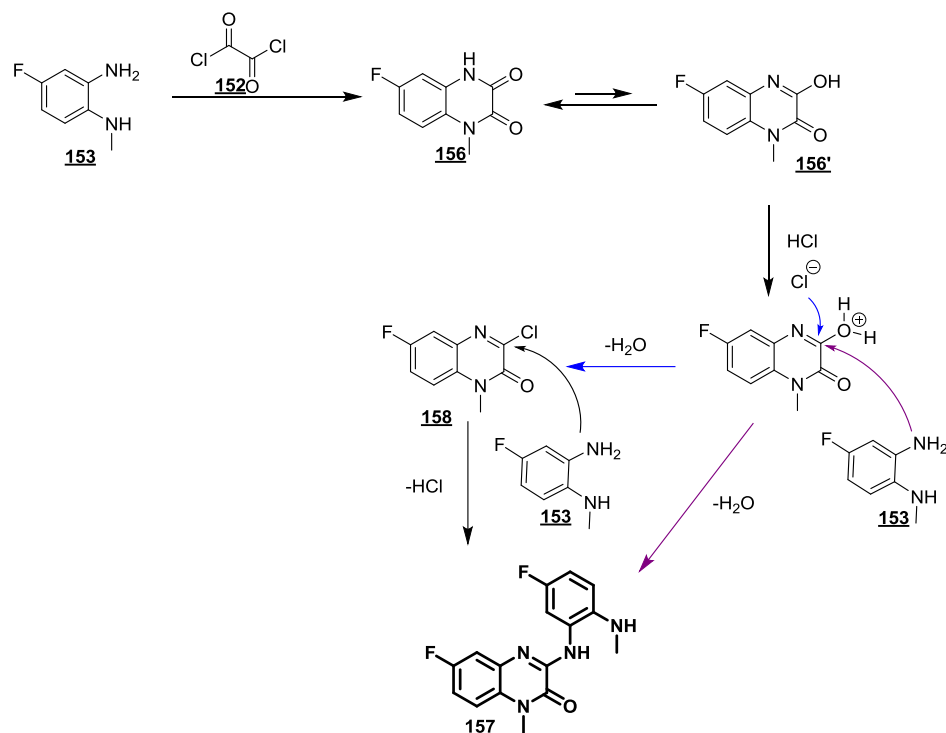


Schéma 59 : Cyclisation au chlorure d'oxalyle

Le mécanisme que nous suggérons pour former **157** est le suivant : l'aniline **153** réagirait avec le chlorure d'oxalyle **152** présent dans le milieu pour conduire à la quinoxalinedione **156**. Celle-ci est en équilibre céto-iminologique avec la forme hydroxy-imine **156'**. Ce dernier après une étape de protonation pourrait subir une addition/élimination d'ions chlorures provenant du chlorure d'oxalyle **152**. La 3-chloroquinoxalinone **158** ainsi formée subit ensuite l'addition/élimination de la dianiline **153** pour conduire au produit inattendu **157**. Une autre possibilité serait que l'hydroxyimine **156** se protone en milieu acide pour subir directement une addition/élimination de l'aniline.



*Schéma 60 : Mécanisme proposé pour la formation du produit **157***

2. Mise au point des conditions de couplage

Pour déterminer la faisabilité de la réaction de Buchwald-Hartwig sur les 3-chloroquinolinoxalines, nous avons choisi d'utiliser la 3-chloro-1-méthylquinolinoxalin-2-one **93** et le 4-méthoxybenzamide commercial **21** comme modèle d'étude. Les paramètres de la réaction de couplage [catalyseur, ligand, base, solvant, température] ont été investigués.

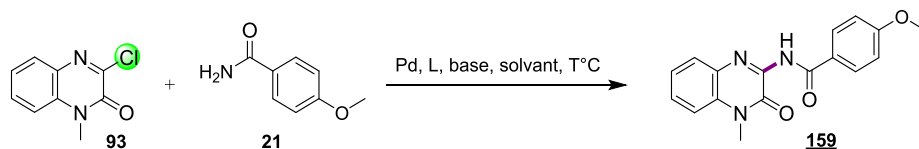


Schéma 61 : Modèle d'étude de la réaction

Nous avons tout d'abord essayé les conditions préalablement développées au laboratoire⁹³ sur des quinolinones bromés et des nucléophiles azotés principalement de type amide. Les conditions optimales décrites à savoir : Pd(OAc)₂ (5 mol%), Xantphos (5 mol%), 2 équivalents de Cs₂CO₃ dans le dioxane (Tableau 4, essai 1) sont générales pour une large gamme de nucléophiles (amides, amines, sulfonamides, carbamates, urées, azoles, ...) et d'électrophiles (coumarines, quinolinones et chromones). Cependant dans notre cas, ces conditions se sont révélées complètement inefficaces n'entraînant que la dégradation du produit de départ. Il a donc été nécessaire d'effectuer une étape d'optimisation pour former le produit désiré.

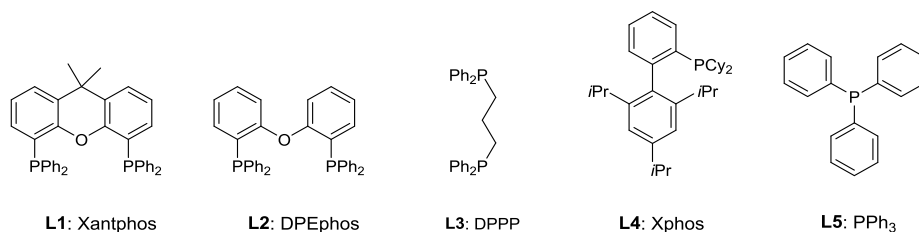


Tableau 4 : Méthodologie

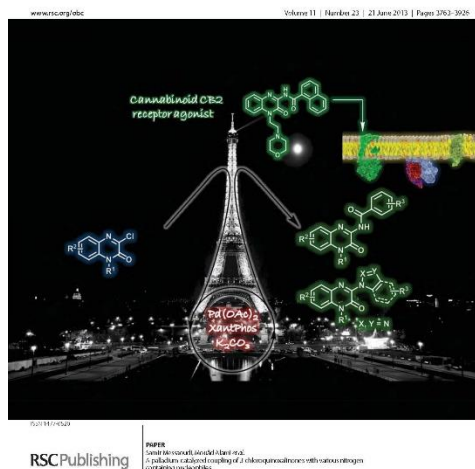
Essais	[Pd] (5 mol%)	Ligand	Pd/L ratio	Base	Solvant	Température (°C)	Conv ^[a] (%)	Rdt ^[b] (%)
1	Pd(OAc) ₂	L1	1 :1	2équiv. Cs ₂ CO ₃	Dioxane	100	100	0
2	Pd(OAc) ₂	L1	1:1	2équiv. K ₂ CO ₃	Dioxane	90	92	62
3	Pd(OAc) ₂	L1	1:1	2équiv. Na ₂ CO ₃	Dioxane	100	0	-
4	Pd(OAc) ₂	L1	1:1	2équiv. Li ₂ CO ₃	Dioxane	100	0	-
5	Pd(OAc) ₂	L1	1:2	2équiv. K ₂ CO ₃	Dioxane	90	100	87
6	Pd/C	L1	1:2	2équiv. K ₂ CO ₃	Dioxane	90	100	63
7	Pd ₂ dba ₃	L1	1:2	2équiv. K ₂ CO ₃	Dioxane	90	100	51
8	PdCl ₂ (MeCN) ₂	L1	1:2	2équiv. K ₂ CO ₃	Dioxane	90	10	-
9	Pd(OAc) ₂	L2	1:2	2équiv. K ₂ CO ₃	Dioxane	90	100	81
10	Pd(OAc) ₂	L3	1:2	2équiv. K ₂ CO ₃	Dioxane	90	50	-
11	Pd(OAc) ₂	L4	1:2	2équiv. K ₂ CO ₃	Dioxane	90	10	-
12	Pd(OAc) ₂	L5	1:2	2équiv. K ₂ CO ₃	Dioxane	90	0	-
13	Pd(OAc) ₂	L1	1:2	1.5équiv.K ₂ CO ₃	Dioxane	90	100	91
14	Pd(OAc) ₂	L1	1:2	1.5équiv.K ₂ CO ₃	Toluene	90	100	50
15	Pd(OAc) ₂	L1	1:2	1.5équiv.K ₂ CO ₃	DMF	90	10	-
16	Pd(OAc) ₂	L1	1:2	1.5équiv.K ₂ CO ₃	THF	90	20	-
17	Pd(OAc) ₂	L1	1:2	1.5équiv.K ₂ CO ₃	Dioxane	75	90	75

[a] Déterminé sur la RMN-H du brut réactionnel [b] Rendement isolé après purification sur gel de silice

Nous avons supputé d'après le résultat de l'essai 1 que le Cs_2CO_3 utilisée était trop basique vis-à-vis du substrat de départ puisque l'on observe une dégradation complète. L'essai 2 montre qu'une base moins forte telle que le carbonate de potassium nous a permis d'isoler le produit de couplage avec un rendement de 62%. D'autres carbonates tels que Na_2CO_3 et Li_2CO_3 , (essais 3 et 4) se sont révélés inefficaces probablement dû à leur pKa pas assez important pour permettre une réaction de couplage. Pour améliorer d'avantage ce rendement, nous avons ensuite examiné le ratio entre le ligand et le palladium. Ce ratio s'est révélé être lui aussi un paramètre important car un ratio Pd/L 1:2 (essai 5) permet d'atteindre un rendement de 87%. Nous avons par la suite évalué différentes sources de palladium (de degré d'oxydation 0 ou 2) et différents ligands (mono- ou bidentates). Seul le couple $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Xantphos}$ permet d'obtenir le meilleur rendement. Par la suite dans l'essai 16 nous avons démontré qu'un équivalent et demi de base était la quantité optimale pour mener à bien la réaction et obtenir un rendement maximal de 91%. Le solvant influence lui aussi grandement la réaction. Le dioxane est le solvant de choix puisqu'avec les autres solvants (Toluène, DMF, THF) le couplage est peu ou pas aussi efficace. La température nécessaire est 90°C afin d'obtenir en 30 minutes un rendement de 91%. Abaisser la température à 75°C conduit aussi au produit de couplage mais avec un rendement de 75%. De plus, il a été vérifié que le système catalytique est bien indispensable dans cette réaction car il est impossible d'obtenir le produit de couplage en l'absence de palladium et de ligand.

Les conditions optimales¹⁴⁶ sont donc : **3-chloroquinoxalinone 5** (1 mmol), **4-methoxybenzamide 68** (1,2 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol%) / Xantphos (10 mol%), K_2CO_3 (1,5 éq.), dioxane (C = 2mol/L) à 90°C pendant 30 minutes. Avec ce protocole, nous nous sommes ensuite intéressés à la généralisation du processus en évaluant la réactivité vis-à-vis d'autres nucléophiles.

Organic & Biomolecular Chemistry



¹⁴⁶ Brachet, E.; Peyrat, J.-F.; Brion, J.-D.; Messaoudi, S.; Alami, M. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3808-3816. **Sélectionné en image de couverture.**

3. Champ d'application

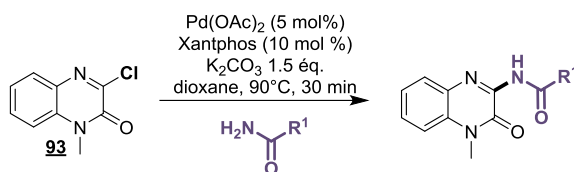


Tableau 5 : Application à la quinoxalinone simple

Essais	Produit	Rendement (%) ^[a]	Essais	Produit	Rendement (%) ^[a]
1		91	8		74
2		88	9		59
3		93	10		0
4		71	11		63
5		78	12		62
6		58	13		65
7		81 (76 ^b)	14		75

[a] Rendement isolé après colonne sur gel de silice [b] conditions : dioxane, K₂CO₃, 90°C, 5 heures.

Les résultats du Tableau 5 montrent que les conditions développées s'avèrent être générales et compatibles avec différents types de nucléophiles. En effet, il est possible de coupler des amides possédant des groupements donneurs ou attracteurs avec de bons rendements (essais 1 et 3) ou encore des amides hétérocycliques (essai 2). Il est à noter aussi que les amides aliphatiques sont aussi de bons partenaires de couplage dans ces conditions (essais 4 à 9). De plus, l'essai 5 provenant de la 2-hydroxypropanamide montre que nos conditions sont compatibles avec des fonctions alcools non protégées ; aucune réaction d'éthérification n'est observée.¹⁴⁷ Les lactames réagissent

¹⁴⁷ a) Vorogushin, A. V. ; Huang X. ; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8146–8149. b) Salvi, L. ; Davis, N. R. ; Ali, S. Z. ; Buchwald, S. L. ; *Org. Lett.* **2012**, *14*, 170–173.

efficacement dans nos conditions quelle que soit la taille du cycle (essais **6**, **8** et **9**). D'autres nucléophiles autres que des amides, comme des carbamates (essai **9**) et des azoles (essais **10** à **12**) ont été utilisés avec succès dans notre couplage.

Nous avons ensuite examiné l'effet du système catalytique avec un nucléophile de type aniline (anisidine, essai **7**) et de comparer ce couplage métallo-catalysé avec une SNHetAr. Bien que le palladium ne soit pas nécessaire pour la réaction, il nous a permis un léger gain, en rendement mais surtout un gain considérable en temps de réaction (30 minutes contre 5 heures). Ensuite nous avons couplé d'autres types de composés très peu nucléophiles et plus rarement rencontrés dans les couplages (ex : sulfonamides). Malheureusement, nos conditions optimales n'ont pas permis d'obtenir les produits attendus.

Après avoir montré que ces conditions sont efficaces pour introduire en C₃ différents nucléophiles sur une quinoxalinone **93**, nous avons voulu évaluer si ces conditions peuvent être appliquées à d'autres quinoxalinones diversement substituées que nous avons synthétisées dans la partie précédente.

4. Champ d'application : utilisation de quinoxalines substituées

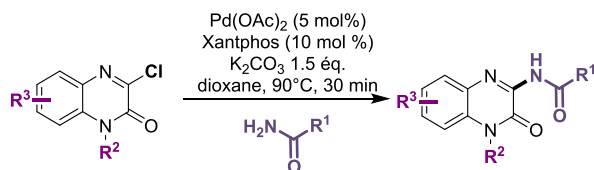


Tableau 6 : Exemplification à d'autres quinoxalines

Entrée	Produit	Rendement (%) ^[a]	Entrée	Produit	Rendement (%) ^[a]
1	 173	86	7	 179	71
2	 174	<5	8	 180	80
3	 175	84	9	 181	85
4	 176	70	10	 182	93
5	 177	75	11	 183	87
6	 178	0			

[a] Rendement isolé après colonne sur gel de silice

L'introduction de méthyle en position 6 et 7 de l'hétérocycle quinoxalinone ne gêne en rien la réaction et permet d'obtenir le produit de couplage avec de bons rendements (essais 7 à 11). Les substituants de type $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Et}$ sur l'atome d'azote de la quinoxalinone sont bien tolérés et la réaction des substrats 136, 138 et 141 avec divers nucléophiles conduit aux produits de couplages avec des bons rendements (70-87%). Il est nécessaire d'avoir l'atome d'azote N_1 substitué pour que nos conditions puissent être appliquées. En effet, le couplage de la quinoxalinone ayant le N_1 libre avec l'amide 21 n'a pas fourni le produit 178 (entrée 6).

Pour démontrer l'utilité de cette méthode, nous l'avons appliquée à la synthèse d'un agoniste des récepteurs cannabinoïdes CB2 **99**.¹⁴⁸ Le couplage de la quinoxalinone **96** et du 1-naphtamide **184** permet d'obtenir le produit **99** avec un rendement de 82% en seulement trente minutes.

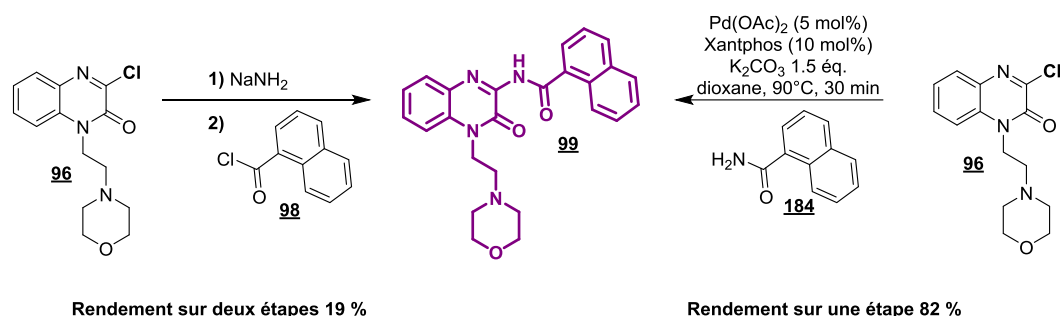
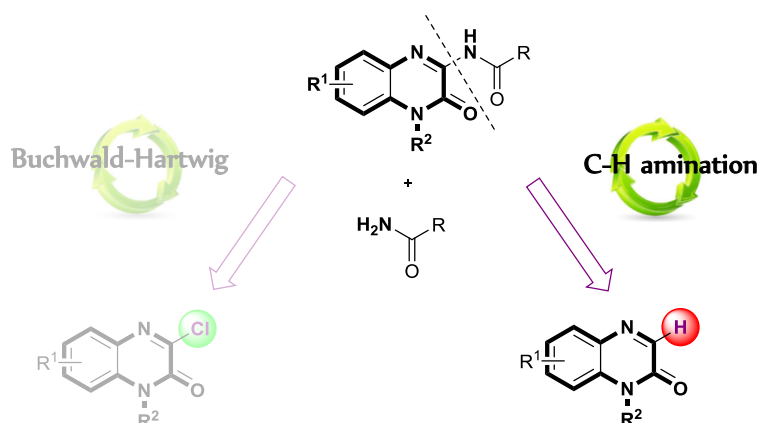


Schéma 62 : Synthèse d'un agoniste du récepteur CB-2

Bien que nous n'ayons pas réussi à synthétiser l'analogue direct du 6BrCaQ en série quinoxalinone, cette méthode a permis de préparer une bibliothèque d'analogues dont l'évaluation biologique vis-à-vis de la Hsp90 (cytotoxicité et dégradation des protéines clientes) est en cours.

V. C-H amidation en série quinoxalinone

La seconde stratégie que nous avons explorée pour accéder aux analogues du 6BrCaQ en série quinoxalinone est l'utilisation d'une nouvelle méthodologie basée sur la réaction de C-H amidation. Complémentaire à la réaction de Buchwald-Hartwig, cette réaction permet de créer une liaison C-N sur un substrat sans avoir à préfonctionnaliser le partenaire électrophile (formation de l'halogénure ou pseudo-halogénure correspondant).¹⁴⁸



¹⁴⁸ a) Alberico D., Scott M. E., Lautens M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174-238. b) Collet, F.; Lescota, C.; Dauban, P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1926-1936. c) Zhang, M.; *Synthesis* **2011**, 3408-3417. d) Xie, Y., Qian, B., Xie, P.; Huang, H. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1315-1322. e) Cho, S. H.; Yoon, J.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5996-6005.

1. Littérature

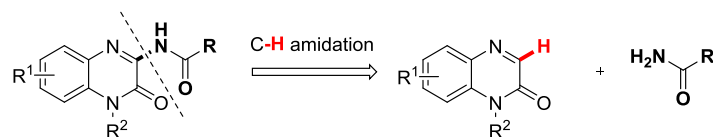


Schéma 63 : Réaction de C-H amidation de la quinoxalinone

Les premières publications décrivant la formation d'une liaison C-N à partir d'une liaison C-H et d'un nucléophile azoté sont de l'équipe de Mori *et al.*¹⁴⁹ d'une part et de l'équipe de Schreiber *et al.*¹⁵⁰ d'autre part (Schéma 64). L'équipe de Schreiber décrit notamment le couplage de benzamide sur des hétérocycles « activés », c'est-à-dire possédant un proton particulièrement acide de par sa position sur la structure aromatique. Celui-ci, bien plus acide^{151, 152} que les autres protons aromatiques de l'hétérocycle peut être arraché lors d'un mécanisme concerté.

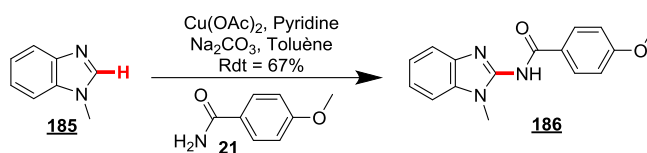


Schéma 64 : Premier type de C-H amidation décrite

Le mécanisme proposé est le suivant (Schéma 65): à partir du benzimidazole **94**, en présence de cuivre (II) et de base, il se forme l'organocuivrique **I** par un mécanisme de déprotonation/méallation. Cet intermédiaire évolue vers **II** par action de l'amide **68** et de la base. Enfin l'élimination réductrice permet de libérer le produit final ; l'oxydation de Cu(0) en présence d'O₂ permet de régénérer le système catalytique. Une réaction secondaire est décrite dans ce type de conditions. Elle concerne la formation du dimère du benzimidazole **96** provenant de l'espèce cuivrique **IV**.

¹⁴⁹ Monguchi, D. ; Fujiwara, T. ; Furukawa, H. ; Mori, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1607–1610.

¹⁵⁰ Wang, Q. ; Schreiber, S. L. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 5178–5180.

¹⁵¹ Ritleng V., Sirlin C., Pfeffer M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1731-1769.

¹⁵² Hamada, T.; Ye, X.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 833.

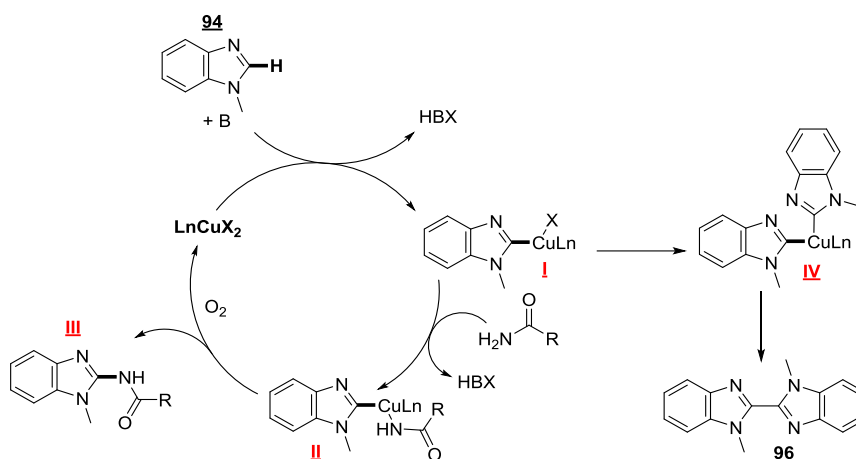


Schéma 65 : Mécanisme proposé

Depuis cette publication, différentes améliorations^{153,154,155} ont été décrites permettant de rendre cette réaction d'amination applicable à un plus grand nombre de substrats (amination d'hétérocycles, en position benzylique, d'alcène, d'aromatiques,...) et de nucléophiles azotés (amides, sulfonamides, phthalimides, carbamates...), en présence d'autres métaux de transitions tels que le rhodium¹⁵⁶ et le palladium. Bien que ces méthodes ont été appliquées à différents substrats, très peu d'études ont été consacrées à la C-H amination d'hétérocycles. C'est dans ce contexte que nous avons étudié la réaction de C-H amidation de la quinoxalinone.

2. Travaux personnels

Afin de mettre au point les conditions optimales, nous avons utilisé comme réaction modèle le couplage de la 1-méthylquinoxalin-2(1H)-one **187** avec le 4-méthoxybenzamide **21** (Schéma 66).

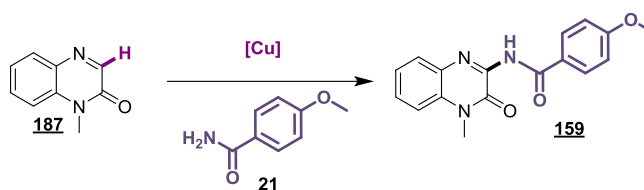


Schéma 66 : Modèle d'étude de la réaction de C-H amidation

¹⁵³ a) Liu, C. ; Zhang, H. ; Shi, W. ; Lei, A. *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 1780–1824. b) Kim, J. Y.; Park, S. H.; Ryu, J.; Cho, S. H.; Kim, S. H. Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9110. c) Ryu, J.; Shin, K.; Park, S. H.; Kim, J. Y.; Chang, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9904

¹⁵⁴ Song, G. ; Wang, F. ; Li, X. *Chem Soc Rev.* **2012**, *41*, 3651-3678.

¹⁵⁵ Shi, Z. ; Zhang, C. ; Tang, C. ; Jiao N. ; *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 3381-3430.

¹⁵⁶ Espino, C.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 598

La synthèse de la 1-méthylquinoxalin-2(1H)-one **187** a été effectuée selon un processus de la littérature. L'orthophénylènediamine **128** est condensée dans le méthanol avec le glyoxylate d'éthyle permettant d'obtenir la quinoxalin-2(1H)-one **189**. Celle-ci peut ensuite être facilement alkylée en présence d'iodure de méthyle et d'hydrure de sodium dans le DMF (Schéma 67).¹⁵⁷

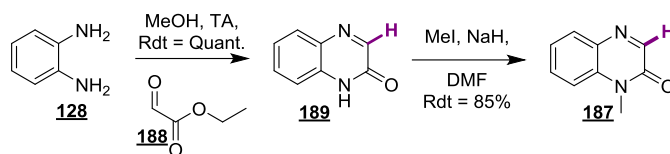


Schéma 67 : Synthèse de la 1-méthylquinoxalin-2(1H)-one

Une fois la quinoxalinone **187** obtenue, nous avons démarré notre étude d'optimisation en utilisant les conditions décrites par l'équipe de Schreiber ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 10 mol%, Na_2CO_3 , Pyridine, 90°C).¹⁵⁰ Malheureusement, ce protocole n'a pas conduit à la 3-amidoquinoxalinone **159**. Après quelques essais faisant varier la charge catalytique et la température, il a été possible d'obtenir pour la première fois le produit de couplage **159** avec un rendement faible de 10%, montrant ainsi la faisabilité de cette réaction d'amidation sur ce type d'hétérocycle (Schéma 68).

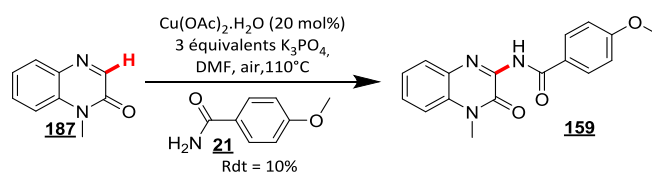


Schéma 68 : C-H amidation de **187**

En vue d'optimiser cette transformation un grand nombre d'essais a donc été effectué faisant varier tous les paramètres de la réaction (catalyseur, base, additifs, solvant ou encore température). Cependant, malgré les différentes combinaisons essayées, nous n'avons pas pu dépasser le rendement de 50% en produit de couplage **159** en utilisant les conditions suivantes : $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (20 mol%), phenanthroline (40 mol%), CuO (2 éq.), fluorobenzène, 24 heures à 110°C . L'application de ces conditions à d'autres quinoxalinones ou nucléophiles azotés n'a pas conduit à des résultats probant suggérant clairement que les conditions développées ne sont pas générales.

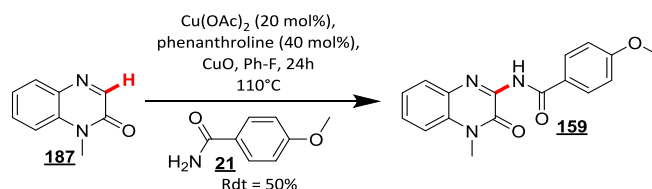


Schéma 69 : Conditions finales développées

¹⁵⁷ Bekerman, D. G. ; Abasolo, M. I. ; Fernández, B. M. *J. Heterocyclic Chem.* **1992**, 29: 129–133.

VI. Conclusion

Dans cette partie nous avons obtenu une librairie d'analogues du 6BrCaQ en série quinoxalinone grâce à la mise au point de conditions efficaces pour effectuer la réaction de couplage entre des 3-chloroquinoxalinones et divers partenaires azotés faiblement nucléophiles.

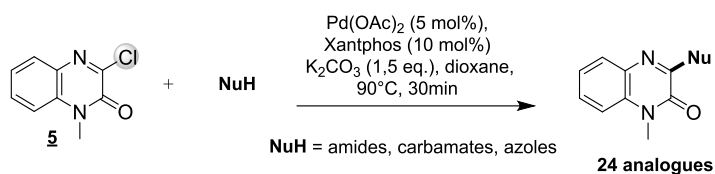


Schéma 70 : Conditions de Buchwald-Hartwig développées au laboratoire

L'étude de la réaction du **187** avec **21** a permis de préparer le dérivé **159** selon un principe de C-H amidation catalysée par le cuivre. Malgré les différents essais d'optimisation de la réaction de C-H amidation, il n'a pas été possible de parvenir à des rendements supérieurs à 50% et ainsi étendre ces conditions à d'autres nucléophiles azotés.

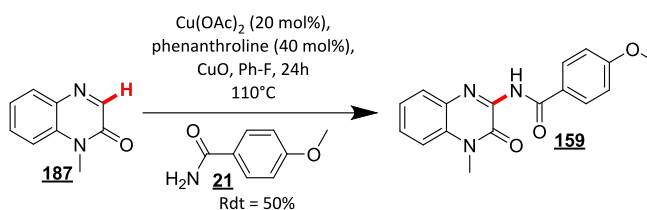


Schéma 71 : Conditions de CH amidation développées au laboratoire

CHAPITRE IV

1. Partie Synthèse d'analogues du 6BrCaQ à motif N-aminoazole.

Ce chapitre concerne la synthèse d'une famille d'analogues du 6BrCaQ où la partie carboxamide a été remplacée par un motif de type **N-aminoazole**. En vue d'évaluer l'influence de cette modification sur l'activité biologique. La présence d'atomes d'azotes supplémentaires sur le noyau N-aminoazole par rapport à un motif amide pourrait augmenter le nombre de liaisons hydrogènes dans le site actif et améliorer ainsi l'activité biologique des nouveaux analogues d'une part, et leur hydrosolubilité d'autre part (Figure 26). De plus, la comparaison des résultats biologiques obtenus avec ceux de la série quinolinone nous permettrait de renseigner la relation structure-activité au sein de cette nouvelle série vis-à-vis de la Hsp90.

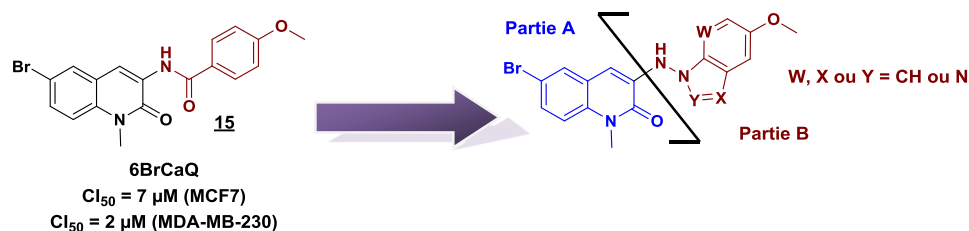


Figure 26 : Nouveaux types d'analogues envisagés

Le motif N-aminoazole a été choisi pour créer une nouvelle famille d'analogues du 6BrCaQ car cette structure est retrouvée dans différents composés d'intérêt thérapeutique¹⁵⁸ notamment des antidépresseurs,¹⁵⁹ des inducteurs de tyrosine hydroxylase¹⁶⁰ ou encore des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (Schéma 72).^{161,162} On peut donc supposer que le remplacement du motif benzamide par un motif N-aminoazole (**partie B**) pourrait contribuer à améliorer l'activité de ces molécules par rapport au 6BrCaQ. Dans le Schéma 72 sont représentés quelques exemples de molécules d'intérêt biologique comportant un motif N-aminoazole.

¹⁵⁸ a) Andersen, K. ; Perregaard, J. ; Arnt, J. ; Bay Nielsen, J. ; Begtrup, M. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4823; b) Le Ridant, A. ; Harpey, C. FR2911143, **2008**; Huger, F. P. ; Smith, C. P. ; Kongsamut, S. ; Tang, L. ; U.S. Patent 5,776,955, **1998**; c) Effland, R. C. ; Klein, J. T. ; Davis, L. ; Olson, G. E. ; *European Patent* EP0402752, **1990**; d) Gurkan, A. S. ; Karabay, A. ; Buyukbingol, Z. ; Adejare, A. ; Buyukbingol, E. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2005**, *338*, 67; e) Itoh, T. ; Miyazaki, M. ; Maeta, H. ; Matsuya, Y. ; Nagata, K. ; Ohsawa, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1983.

¹⁵⁹ Morin, D. ; Zini, A. ; Urien, S. ; Tillement, J. P. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1989**, *249*, 288.

¹⁶⁰ a) Brion, J.-D. ; Bintein, F. ; Razet, R. ; Razon, P. ; Renko, Z.-D. ; Levoisier, E. ; Pujol, J. F. ; Weissmann, D. ; Le Ridant, A. ; Harpey, C. ; Intl. Patent WO/2007/006922, **2007**; b) Brion, J.-D. ; Galtier, C. ; Hervet, M. ; Le Strat, F. ; Moreau, A. ; Renko, Z.-D. ; Le Ridant, A. ; Harpey, C. Intl. Patent WO/2008/099082, **2008**.

¹⁶¹ a) Klein, J. T. ; Davis, L. ; Olsen, G. E. ; Wong, G. S. ; Huger, F. P. ; Smith, C. P. ; Petko, W. W. ; Cornfeldt, M. ; Wilker, J. C. ; Blitzer, R. D. ; Landau, E. ; Haroutunian, V. ; Martin, L. L. ; Effland, R. C. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 570; b) Smith, C. P. ; Bores, G. M. ; Petko, W. ; Li, M. ; Selk, D. E. ; Rush, D. K. ; Camacho, F. ; Winslow, J. T. ; Fishkin, R. ; Cunningham, D. M. ; Brooks, K. M. ; Roehr, J. ; Hartman, H. B. ; Davis, L. ; Vargas, H. M. ; *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1997**, *280*, 710.

¹⁶² Lafay, J. ; Rondot, B. ; Bonnet, P. ; Clerc, T. ; Shields, J. ; Duc, I. ; Duranti, E. ; Puccio, F. ; Blot, C. ; Maillos, P. ; Intl. Patent WO/2005/058842, **2005**.

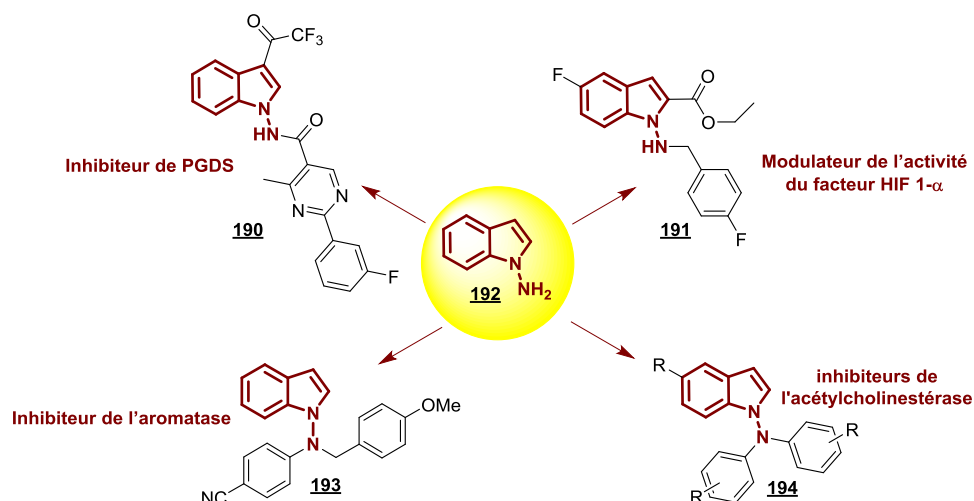


Schéma 72 : Molécules d'intérêts thérapeutiques à motif N-aminoindole

Avant de traiter de la synthèse d'analogues du 6BrCaQ à motif N-aminoazole, nous rapporterons les méthodes de la littérature conduisant à ces motifs. Nous décrirons ensuite la réactivité de ces N-aminoazoles jusqu'ici inédite, vis-à-vis d'halogénures d'aryles.

5. Rappel sur la synthèse de N-arylaminoazole

Trois voies sont employées afin d'accéder au motif N-aminoazoles. Elles font intervenir un processus électrolytique, métallo-catalysée ou enfin d'amination électrophile. Ces différentes voies vont être détaillées ici.

La voie électrolytique décrite par Moinet *et al.*¹⁶³ permet d'accéder à des motifs N-*alkyl*- ou N-*aryl*-aminoindoles par un processus d'oxydo-réduction à partir d'une ortho-nitroéthylamine **A**. L'intermédiaire nitroso peut ensuite se cycliser afin de générer l'hydroxycinnoline **B** qui peut ensuite après un réarrangement et la perte d'une molécule d'eau donner le produit **C** (Schéma 73). Cette méthode, permet d'accéder à des dérivés N-*alkyl*- ou N-*aryl*-aminoindoles avec des rendements variants de 25 à 71%.

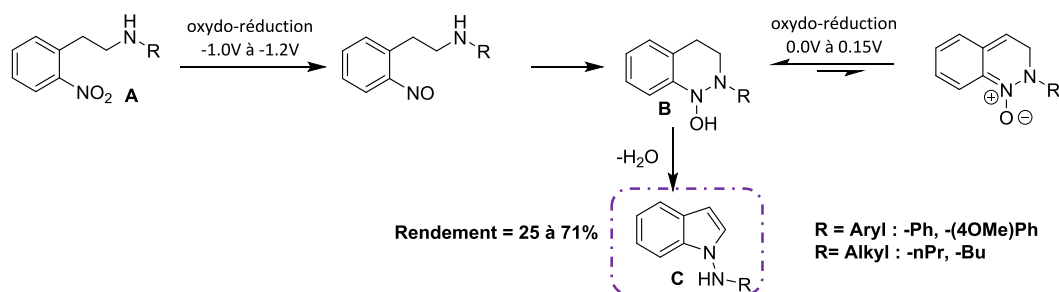


Schéma 73: Stratégie électrolytique

¹⁶³ Frontana-Urbe, B. A. ; Moinet, C. ; Toupet, L. ; *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 419.

Une autre façon d'accéder au motif N-aminoindole fait intervenir une réaction de N-arylation intra-moléculaire cupro-catalysée. Cette méthode rapportée par Karchava *et al.*¹⁶⁴ fournit des N-aminoindoles substitués en C-3 par une fonction ester, difficilement accessible par les voies classiques (Schéma 74).

À partir du dérivé **195**, il est facile de faire réagir la fonction hydrazide **196** sur la fonction aldéhyde du dérivé **195** en équilibre avec sa forme cété-énol. Le composé **197** formé subit par la suite une réaction de N-arylation intramoléculaire catalysée par le cuivre permettant d'obtenir le dérivé N-aminoindole disubstitué **198**. Il est possible de « cliver » le groupement Boc du N-aminoindole **198** par de l'acide trifluoroacétique afin d'obtenir les dérivés N-aminoindoles monosubstitués.

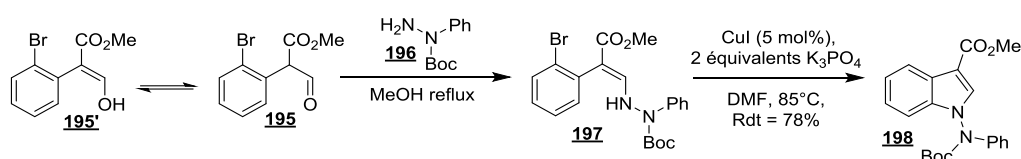


Schéma 74: Stratégie par arylation intra-moléculaire cupro-catalysée

Une stratégie similaire a été décrite par Watanabe *et al.*¹⁶⁵ Les auteurs effectuent une cyclisation d'une hydrazone **199'** via un couplage d'Ullmann-Goldberg afin de construire l'hétérocycle indolique (Schéma 75). Les auteurs ont exploité l'équilibre entre la fonction imine **199'** et enamine **199**, afin de former le motif N-aminoindole disubstitué **220** avec un rendement variant de 24 à 73%.

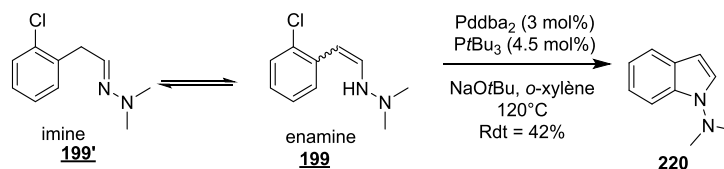


Schéma 75: Stratégie par cyclisation d'hydrazone

Récemment Halland, Lindenschmidt *et al.*¹⁶⁶ ont décrit une réaction domino auto-tandem pour former le motif désiré **222** grâce à une procédure mettant en jeu deux étapes en un seul pot (Schéma 76). En effet, le traitement de l'orthohalogénoalcyne **221** par l'hydrazide **196** fournit le motif N-aminoindole **222** après N-arylation catalysée au palladium suivie d'une cyclisation de type 5-endo-dig. L'avantage de cette méthode est de pouvoir fonctionnaliser sélectivement la position C-2 et l'atome N-1 du N-aminoindole **222**.

¹⁶⁴ Melkonyan, F. ; Topolyan, A. ; Yurovskaaya, M. ; Karchava, A. ; *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5952.

¹⁶⁵ Watanabe, M. ; Yamamoto, T. ; Nishiyama, M. ; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2501.

¹⁶⁶ Halland, N. ; Nazare, M. ; Alonso, J. ; R'Kyek, O. ; Lindenschmidt, A. *Chem. Comm.* **2011**, 47, 1042-1044.

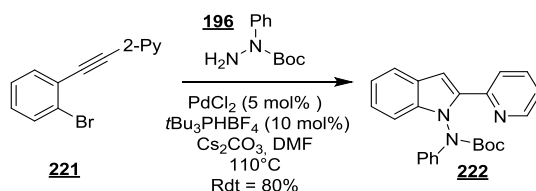


Schéma 76: Stratégie par réaction domino

Afin d'accéder à des motifs N-arylaminos, il est possible d'utiliser la substitution nucléophile hétéroaromatique grâce à des partenaires électrophiles comme la pyridine ou des aromatiques possédant des groupements électro-attracteurs en ortho ou en para comme la fonction nitro. Ainsi l'équipe de Klein¹⁶¹ a synthétisé des motifs N-arylaminos possédant une activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase. En partant du N-aminoindole **192** et grâce à une suite de protection-déprotection et une réaction d'alkylation par du bromure de propane, le composé **223** résultant réagit selon une SNHetAr sur la 4-chloropyridine **224** pour fournir le dérivé N-aminoindole disubstitué **225** avec un rendement de 65% (Schéma 77).

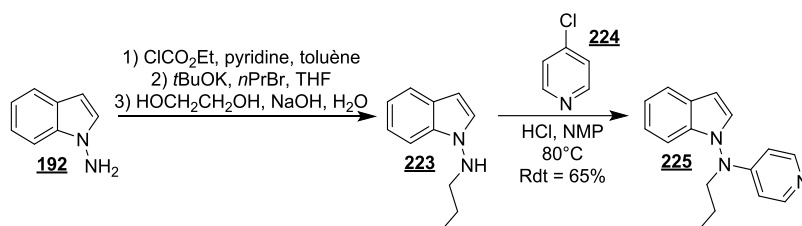


Schéma 77: Stratégie multi-étapes

Toutes ces méthodes nous semblent inadaptées à la synthèse d'une bibliothèque d'analogues du 6BrCaQ à motif N-aminoazoles car elles nécessitent :

- la construction de l'hétérocycle par une suite réactionnelle multi-étapes,
- la préparation de noyau quinolinones possédant des fonctions électro-attractrices pour permettre une réaction de type SNAr.

Il est donc intéressant d'explorer une voie d'accès efficace à ce type de dérivés.

II. Dérivés de type N-aminoazole analogues du 6BrCaQ

Afin d'accéder plus simplement et de façon plus convergente à différents analogues du 6BrCaQ en série N-aminoazole, nous avons proposé la rétrosynthèse suivante :

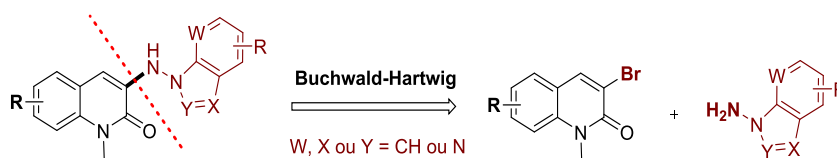


Schéma 78: Rétrosynthèse envisagée



Figure 27: Motif N-aminoazole

Nous souhaitons accéder à cette nouvelle série par une réaction pallado-catalysée de type Buchwald-Hartwig entre l'hétérocycle quinuclidone dibromé et la fonction amine libre de l'amino-azole souhaité. Cette méthode permettrait de faire varier à la fois la nature de l'azole plus facilement en évitant sa construction et celle de l'hétérocycle halogéné pour accéder à de nouvelles séries. Le défi à relever est de développer des conditions aptes à fournir sélectivement le produit de monocouplage *versus* dicouplage. De plus, il est rapporté dans la littérature que la liaison N-N est très sensible et peut être clivée facilement en présence de différents métaux tels que l'argent,¹⁶⁷ le nickel¹⁶⁸ ou le palladium.¹⁷⁸ De même, différentes publications décrivent des processus de déamination en présence de base¹⁶⁹ notamment pour des structures de type N-aminoindole **192**.¹⁷⁰ Il est donc impératif de développer des conditions douces permettant d'obtenir de bon rendement en produit de couplage tout en évitant toute coupure de la liaison N-N lors de la réaction.

¹⁶⁷Lee, K.-S. ; Lim, Y.-K. ; Cho, C.-G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7463.

¹⁶⁸Alonso, F. ; Radivoy, G. ; Yus, M. *Tetrahedron* **2000**, 56, 8673.

¹⁶⁹Boyles, D. C. ; Curran, T. T. ; Partlett, R. V., III. *Org. Proc. Res.Dev.* **2002**, 6, 230.

¹⁷⁰Somei, M. ; Matsubara, M. ; Kanda, Y. ; Natsume, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, 26, 2522.

1. Rappel bibliographique sur la réaction de Buchwald-Hartwig en série hydrazine

Nous envisageons ici un couplage pallado-catalysé entre une fonction hydrazine « masquée » et un hétérocycle halogéné. Après avoir fait un rappel bibliographique sur la réaction de Buchwald-Hartwig entre des nucléophiles azotés et des hétérocycles dans la partie précédente (p. 173), nous allons ici nous focaliser sur le couplage d'hydrazine protégé ou non. Contrairement à la formation des hétérocycles décrite dans la partie précédente, il est possible ici d'avoir deux couplages successifs dus à la présence de deux liaisons N-H exploitables dans la réaction de Buchwald-Hartwig. Nous allons donc focaliser notre étude bibliographique sur la réactivité de la fonction hydrazine et la sélectivité lors du couplage.

Historiquement la fonction hydrazone a été couplée avant la fonction hydrazine car celle-ci ne possède « que » deux liaisons N-H potentiellement réactives dans un couplage de Buchwald-Hartwig. Nous décrirons les premiers travaux effectués sur la fonction hydrazone puis ceux réalisés avec des hydrazides et hydrazines.

2. Couplage du motif N-N par métallo-catalyse

2.1. Couplage d'hydrazone

Le premier couplage de la fonction hydrazone a été rapporté en 1998 par Buchwald¹⁷¹ et Hartwig¹⁷² indépendamment en utilisant des conditions similaires permettant d'effectuer la mono-arylation de l'amine terminale en n'observant aucune trace de diarylation.

Dans le cas des travaux de Buchwald, ceci a permis par la même occasion de contribuer à l'amélioration de la réaction décrite par Fischer¹⁷³ en 1883 (Schéma 79).

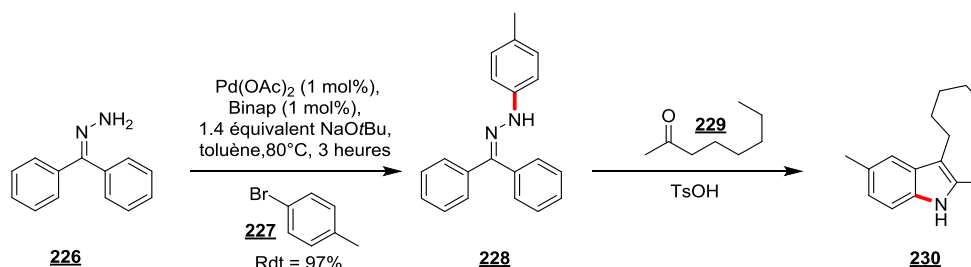


Schéma 79 : Synthèse d'indole par mono-arylation d'hydrazone

¹⁷¹Wagaw, S. ; Yang, B. H. ; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6621.

¹⁷²Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2090.

¹⁷³Fischer, E.; Jourdan, F. *Chem. Ber.* **1883**, *16*, 2241.

Par la suite d'autres groupes ont utilisé cette méthode avec d'autres partenaires électrophiles.¹⁷⁴

Dans le cas des travaux d'Hartwig un mécanisme a été proposé faisant intervenir le complexe **231** qui subit une élimination réductrice pour donner le produit de N-arylation de la fonction hydrazone (Schéma 80). Il est à noter que précédemment à ces travaux, les complexes de type **231** étaient considérés comme étant stables et isolables et ne subissent donc pas le processus d'élimination réductrice pour obtenir le produit souhaité.¹⁷⁵

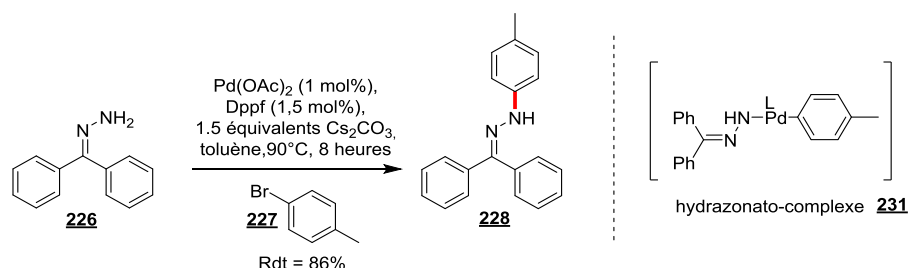


Schéma 80 : Mono-arylation d'hydrazone

2.2. Couplage d'hydrazide

Le couplage de dérivés hydrazides a aussi été étudié après les succès obtenus avec les hydrazones. L'équipe de Buchwald¹⁷⁶ a décrit en 2001 un couplage cupro-catalysé en présence de phénanthroline entre des bromures aromatiques et la fonction hydrazide **232** ou **235**. Celle-ci possède deux centres nucléophiles, la sélectivité de la réaction dépend de la nature du partenaire électrophile (Schéma 81). La liaison N-H en α du carbonyle est la plus réactive, elle est donc arylée en première avec des halogénures non encombrés. Il est cependant possible d'orienter le couplage sur le second atome d'azote lorsque l'électrophile est ortho-substitué. Dans ce cas, le couplage s'effectue majoritairement voire uniquement sur l'amine primaire (produit **237**). L'encombrement stérique permet de justifier cette sélectivité.

¹⁷⁴a) Wagaw, S. ; Yang, B. H. ; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10251; b) Lefebvre, V. ; Cailly, T. ; Fabis, F. ; Rault, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2730; c) Mauger, C. ; Mignani, G. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 773; d) Klapars, A. ; Antilla, J. C. ; Huang, X. ; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7727.

¹⁷⁵ a) Gambarotta, S. ; Basso-Bert, M. ; Floriani, C. ; Gaustini, C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 374-375. b) Gambarotta, S. ; Floriani, C. ; Chiesi-Villa, A. ; Guastini, C. *Inorg. Chem.* **1983**, *22*, 2029-2034.

¹⁷⁶Wolter, M. ; Klapars, A. ; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3803.

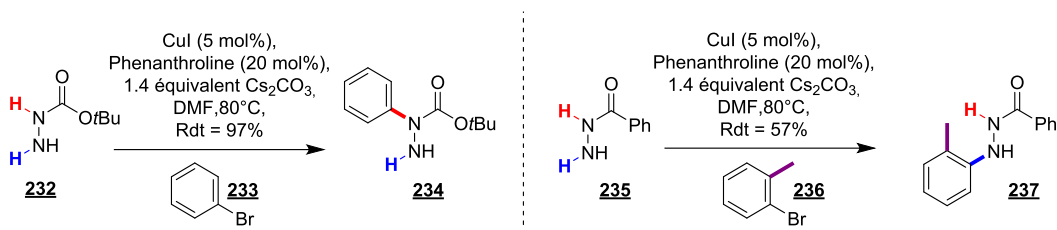


Schéma 81 : Comparaison de la réactivité de la fonction hydrazide

Reichelt *et al.*¹⁷⁷ ont mis au point des conditions permettant une mono-arylation chimiosélective de l'hydrazide **235** (Schéma 82). Ce dernier traité en milieu acide subit une cyclisation à haute température pour former des motifs de type triazolo-pyridine **240** intéressants en chimie médicinale.

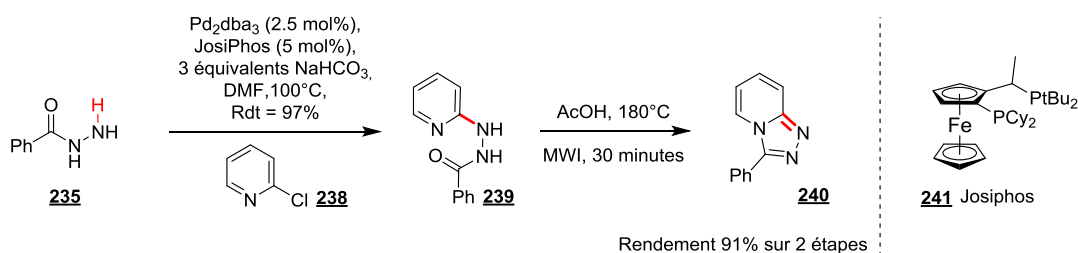


Schéma 82 : Arylation-cyclisation d'hydrazide

2.3. Couplage d'hydrazide

Stradiotto *et al.*¹⁷⁸ Ont décrit une monoarylation de l'hydrazine **242** par des aryles chlorés et tosylés catalysée par un complexe de palladium (Schéma 83). Les conditions développées permettent d'obtenir sélectivement les dérivés mono-arylés avec de bons rendements. Le rôle du ligand (MorDalPhos) dans ce couplage est essentiel pour la sélectivité.

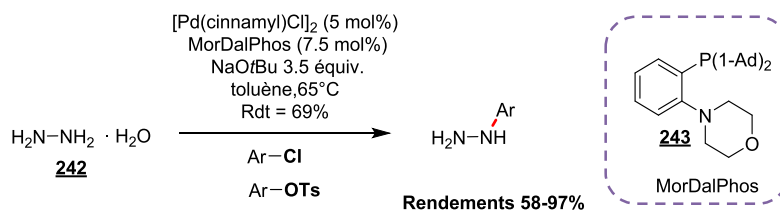


Schéma 83 : Arylation de l'hydrazine

¹⁷⁷Reichelt, A. ; Falsey , J. R. ; Rzasa, R. M. ; Thiel , O. R. ; Achmatowicz , M. M. ;Larsen, R. D. ;Zhang, D. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 792.

¹⁷⁸ Lundgren, R. J. ; Stradiotto, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8686.

D'autres travaux ont été menés par la suite sur des hydrazines substituées. Ceux-ci ont porté sur la mise au point de conditions de N-arylation sur des motifs N,N-dialkylhydrazine avec des électrophiles bromés¹⁷⁹ et chlorés.¹⁸⁰ L'équipe de Cacchi a en effet démontré qu'il est possible d'effectuer un couplage de Buchwald-Hartwig sur l'amine terminale. Contrairement aux électrophiles chlorés, les dérivés bromés nécessitent l'ajout d'un additif, à savoir le chlorure de lithium pour obtenir les meilleurs rendements. En effet ce sel permet de diminuer la quantité de produit secondaire formé correspondant à la réduction de la liaison carbone-brome. De plus il a été proposé que LiCl, en se complexant à l'amine terminale, diminuerait sa nucléophilie et donc sa réactivité permettant ainsi d'obtenir uniquement des dérivés mono-substitués (Schéma 84).

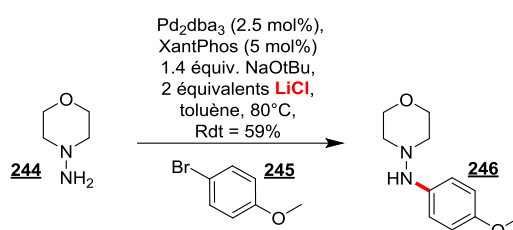


Schéma 84 : Mono-arylation de N,N-dialkylhydrazine avec des électrophiles bromés

Il est à noter que dans le cas d'électrophiles chlorés, des conditions similaires peuvent être utilisées mais le chlorure de lithium n'est ici plus nécessaire (Schéma 85).

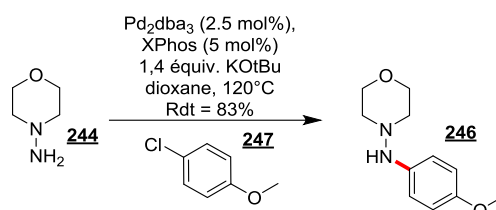


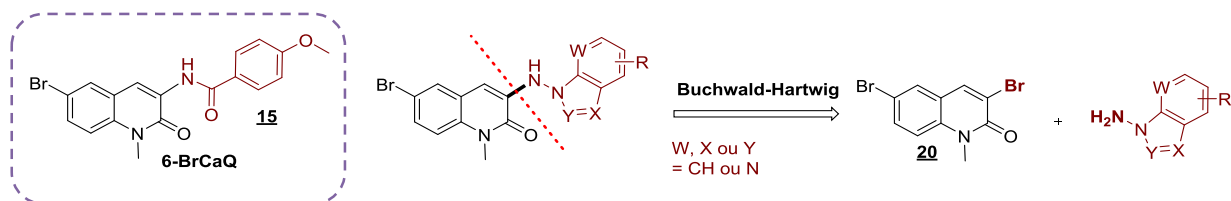
Schéma 85 : Mono-arylation de N,N-dialkylhydrazine avec des électrophiles chlorés

¹⁷⁹ Cacchi, S. ; Fabrizi, G. ; Goggiamani, A. ; Licandro, E. ; Maiorana, S. ; Perdicchia, D. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1497.

¹⁸⁰ Cacchi, S., Fabrizi, G., Goggiamani, A.; Sgalla, S. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 453.

III. Synthèse des analogues du 6BrCaQ à motif N-aminoazole.

Dans cette partie, nous avons étudié le couplage de type Buchwald-Hartwig entre un dérivé N-aminoazole et des hétérocycles halogénés en vue d'obtenir de nouveaux analogues du 6BrCaQ



1.	Dans une première partie de ce chapitre, nous verrons les méthodes de synthèse des matières premières (motif N-aminoazole) et celle que nous avons sélectionnée pour les obtenir.	
----	---	--

2.	Dans la deuxième partie, nous verrons la réactivité des N-aminoazoles vis-à-vis d'hétérocycles afin d'obtenir des analogues du 6BrCaQ.	
----	--	--

3.	Dans la troisième partie, nous rapporterons la réactivité des N-aminoazoles et particulièrement des N-aminoindoles vis-à-vis d'halogénures aromatiques.	
----	---	--

1. Synthèse des N-aminoazoles

L'équipe de Stradiotto *et al.*¹⁸¹ a montré qu'il était possible d'accéder aux dérivés N-aminoindoles **249** par couplage de l'hydrazine totalement déprotégée avec des orthobromoalcyne **248** en utilisant un couplage pallado-catalysé (Schéma 86).

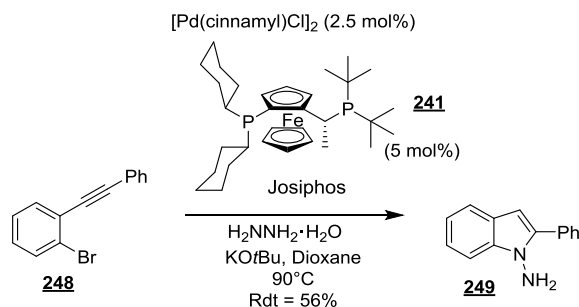


Schéma 86 : Obtention des N-aminoindoles par cyclisation

La méthode la plus directe pour former les motifs N-aminoazoles est d'utiliser un réactif d'amination électrophile en le faisant réagir sur l'azole désiré. Dans cette optique, différents réactifs ont été développés à partir principalement de l'hydroxylamine **257** : (Figure 28)

- la *Dinitrophenylhydroxylamine* ($DnpONH_2$)¹⁸² **250**,
- l'*acide hydroxylamine-O-sulfonique* ($HOSA$)¹⁸³ **251**,
- la *O-(diphenylphosphinyl)-hydroxylamine* ($dppONH_2$)¹⁸⁴ **252**,
- la *O-(mesitylenesulfonyl)-hydroxylamine* ($MtsONH_2$)¹⁸⁵ **253**,
- la *O-(2,4,6-triméthylbenzoyl)hydroxylamine* ($MttONH_2$)¹⁸⁶ **254**,
- la *monochloramine*¹⁸⁷ **255**.

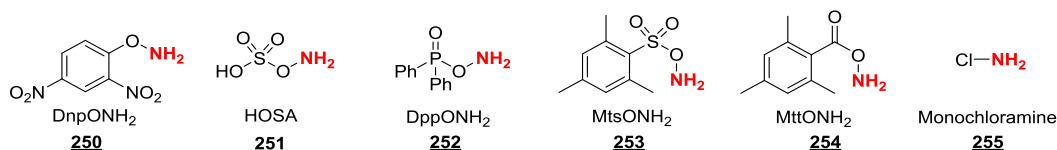


Figure 28 : Réactifs d'amination électrophiles

¹⁸¹ Alsabeh, P. G. ;Lundgren, R. J. ; Longobardi, L. E. ; Stradiotto, M. *Chem. Commun.* **2011** 47, 6936.

¹⁸² Sheradsky, T.; Salemnick, G.; Nir, Z. *Tetrahedron* **1972**, 28, 3833.

¹⁸³ Belley, M.; Scheiget, J.; Dube, P.; Dolman, S. *Synlett* **2001**, 2, 222.

¹⁸⁴ Sosnovsky, G.; Purgstaller, K.Z. *Chem Sci.* **1989**, 44, 482.

¹⁸⁵ Lee, C.-S.; Ohta, T.; Shudo, K.; Okamoto, T. *Heterocycles* **1981**, 16, 1081.

¹⁸⁶ ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED WO2008/9909 A1, **2008**.

¹⁸⁷ Hynes, J. Jr. ; Doubleday, W.W. ; Dyckman, A. J. ; Godfrey, J. D. Jr. ; Grosso, J. A. ; Kiau, S. ; Leftheris K, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1368.

Ces derniers réactifs fonctionnant sur le même principe d'amination électrophile possèdent leurs avantages et inconvénients et sont utilisés en fonction des substrats de départ. Nous avons sélectionné le dppONH₂ **252** (Schéma 87), car il a présenté les meilleurs rendements d'amination d'hétérocycles et de plus, il présente un potentiel explosif moins important comparé aux autres. Celui-ci est synthétisé selon le schéma suivant :

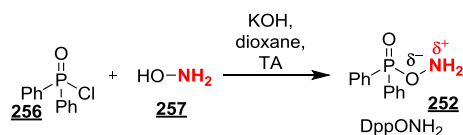


Schéma 87 : Réactif sélectionné pour synthétiser les N-aminoazoles

L'amination d'hétérocycle procède selon le mécanisme suivant (Schéma 88), l'azote électrophile est attaqué par l'azole et permet après neutralisation d'obtenir le dérivé N-aminoazole rapidement avec un bon rendement. Le Tableau 7 rapporte les molécules synthétisées selon ce principe.

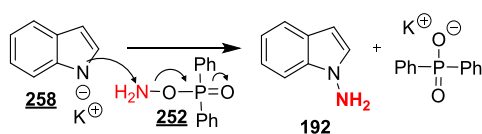


Schéma 88 : Mécanisme d'amination de l'ODPH sur l'indole

Tableau 7 : N-aminoazoles synthétisés

 192 81%	 259 78%	 260 76%	 261 61%
 262 48%	 263 55%	 264 52%	 265 47%

1.1. Synthèse des analogues du 6BrCaQ

Une fois les N-aminoazoles préparés, nous avons abordé leur couplage avec des quinolones bromés pour préparer des analogues du 6BrCaQ. Pour ce faire, nous nous sommes inspirés des travaux antérieurs du laboratoire (Pd(OAc)₂/ Xantphos (1 :1) ; Cs₂CO₃ ; dioxane ; 100 °C).⁹³

Après une étude d'optimisation, nous avons montré que les meilleures conditions requièrent l'utilisation du même complexe palladium/ligand ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$ / Xantphos). En revanche, il faut opérer en présence de tBuOK dans le toluène à 130°C en lieu et place de Cs_2CO_3 -dioxane à 100°C . (Schéma 89).

Ces conditions permettent en trois heures de réaction d'obtenir différents analogues de 6BrCaQ à motif N-aminoazole. Il est à noter que même si le motif N-aminoazole possède deux liaisons N-H potentiellement réactives, nous n'avons pas observé de produits issus de di-couplage.

Comme cela est illustré dans le Tableau 8, différents analogues ont été synthétisés avec des rendements de 50 à 86%, possédant des variations au niveau des N-aminoazoles (indole, indazole, benzimidazole, ...) ou des halogénures hétérocycliques (quinolinone, coumarine, quinoxalinone, chromène, ...).

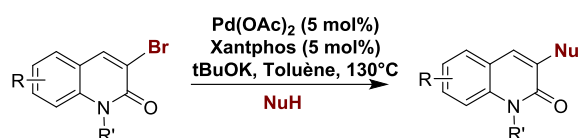
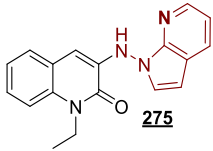
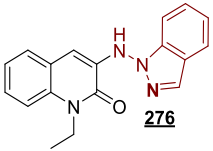
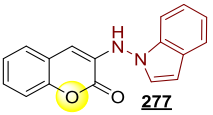
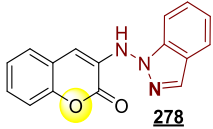
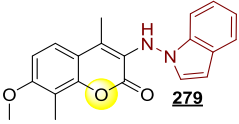
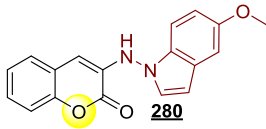
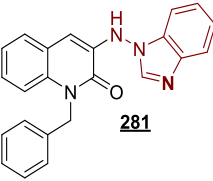
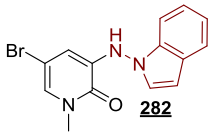
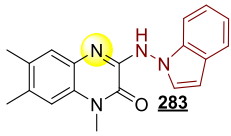
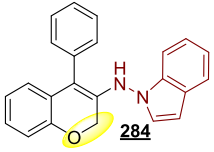
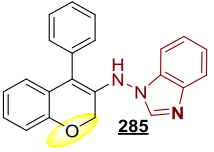


Schéma 89 : Stratégie envisagée

Tableau 8 : Analogues N-aminoazoles du 6BrCaQ

 266 63%	 267 86%	 268 64%
 269 91%	 270 75%	 271 61%
 272 50%	 273 86%	 274 72%

 275 54%	 276 79%	 277 75%
 278 69%	 279 30%	 280 65%
 281 34%	 282 41%	 283 77%
 284 66%	 285 59%	

Conditions : Pd(OAc)₂ (5 mol%), Xantphos (5 mol%), KOtBu, Toluene, 130 °C

Les conditions s'avèrent donc assez générales permettant le couplage entre différents hétérocycles électrophiles et des N-aminoazoles. Ces différents analogues seront évalués vis-à-vis de l'inhibition de la Hsp90.

2. Réactivité du motif N-aminoazole vis-à-vis du couplage de Buchwald-Hartwig.

2.1. Introduction

Après avoir synthétisé une nouvelle famille d'analogues du 6BrCaQ à motif N-aminoazole, nous avons voulu dans une seconde partie de ce travail explorer la réactivité de ces motifs jusqu'ici inédite vis-à-vis d'halogénures aromatiques.

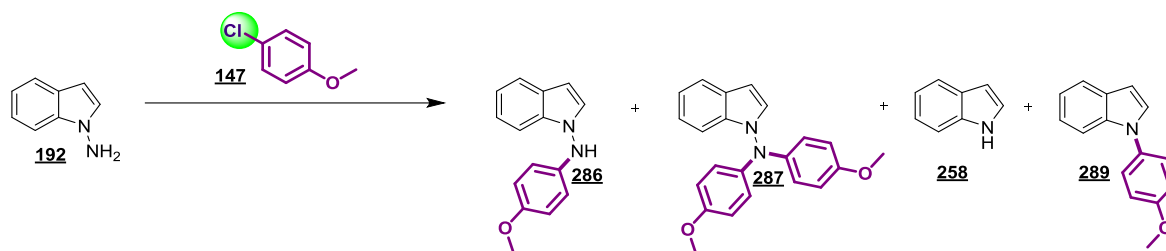


Schéma 90 : modèle de réaction

Formellement, lors de cette réaction, il est possible d'obtenir quatre produits différents : le dérivé de mono-**286** ou di-substitution **287**, le dérivé issu du clivage de la liaison azote-azote **258** et l'indole N-arylé **289** (Schéma 90).

Il serait ainsi intéressant de développer une voie d'accès nouvelle et sélective aux dérivés mono-arylés d'une part et di-arylés d'autre part pour pouvoir accéder à une chimiothèque possédant une plus grande diversité chimique.

Des travaux préliminaires développés au laboratoire¹⁸⁸ ont commencé à répondre à ces interrogations. Il a été décrit que le motif N-aminoindole **192** pouvait être engagé dans un couplage de type Buchwald-Hartwig avec des aryles iodés ou bromés. Selon la nature du ligand utilisé des dérivés soit mono-substitués **286** ou di-substitués **287** peuvent être obtenus sélectivement. Le ligand Josiphos en présence de tBuOK comme base favorise la formation du dérivé monoarylé, alors que le Xantphos en présence de tBuONa conduit au dérivé di-arylé (Schéma 91). Dans les deux cas, la présence de LiCl est indispensable pour le processus de couplage.

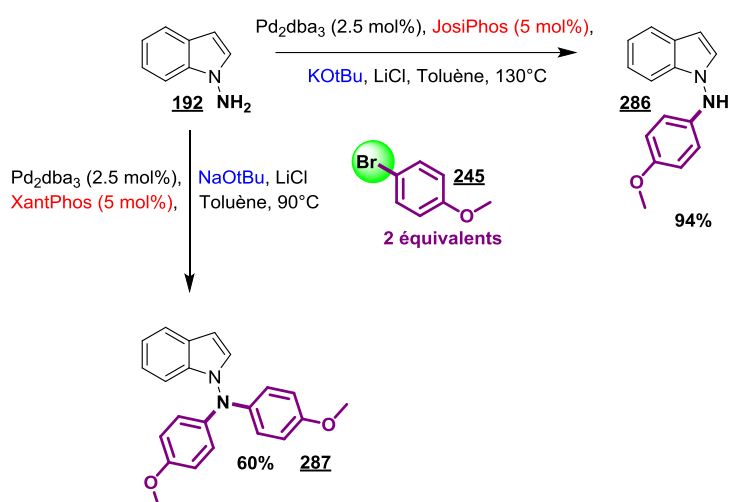


Schéma 91 : Méthode mise au point précédemment

¹⁸⁸ Messaoudi, S. ; Brion, J. D. ; Alami, M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2687.

Il faut savoir que cette méthode possède quelques limitations (Schéma 91), en effet, la réaction avec les électrophiles possédant des groupements électroattracteurs ou ortho-substitués conduit à des rendements modestes de l'ordre de 50%. De plus des dérivés de di-substitutions sont observés dans certains cas malgré l'utilisation de Josiphos en présence de tBuOK.

Le but ici serait donc de contourner ces limitations et de poursuivre l'étude.

Dans un premier temps, nous voulions examiner la réactivité de ces motifs vis-à-vis d'électrophiles chlorés. Ceux-ci sont plus accessibles commercialement et moins onéreux que les électrophiles iodés et bromés. De plus, leur faible réactivité dans les processus de couplage rendrait plus facile l'accès aux dérivés monosubstitués.

Dans un deuxième temps, le coup onéreux du Josiphos (560€/g, 330€/mmol) nous a incité à prendre en considération ce paramètre et trouver d'autres ligands plus efficaces et moins chers.

Dans un troisième temps, nous voulons évaluer la réactivité d'autres N-aminoazoles que le N-aminoindole **192** (N-aminobenzimidazoles **263**, N-amino-7-azaindoles **264** ou N-aminoindazoles **265**).

2.2. Mise au point des conditions réactionnelles

Pour répondre à la première question concernant la réaction des aryles chlorés vis-à-vis des N-aminoazoles, le 1-aminoindole **192** et le 4-chloroanisole **147** ont été choisis comme substrats modèles afin de définir les conditions opératoires.

Nous avons d'abord essayé les conditions les plus efficaces dans le cas des électrophiles bromés et iodés conduisant aux composés de di-arylation. Cependant celles-ci se sont révélées complètement inefficaces avec le 4-chloroanisole **147** laissant le substrat de départ intact. Les électrophiles chlorés se confirment donc être moins réactifs (Schéma 92).

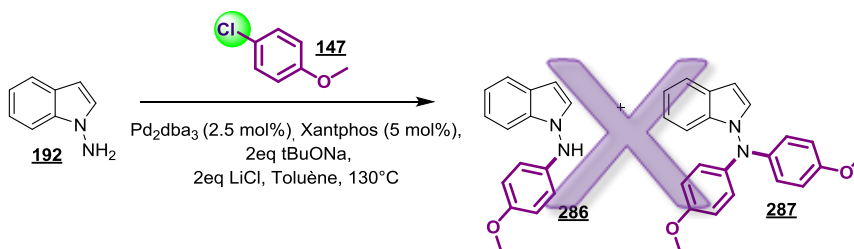


Schéma 92 : Etude sur un modèle

L'étude précédente (Schéma 91) ayant montré que la nature du ligand est importante sur le cours de la réaction, c'est donc ce paramètre qui a été examiné en premier lieu. Différents ligands ont

été évalués de type mono-dentates ou bi-dentates de première ou de deuxième génération comme illustré dans le Tableau 9.

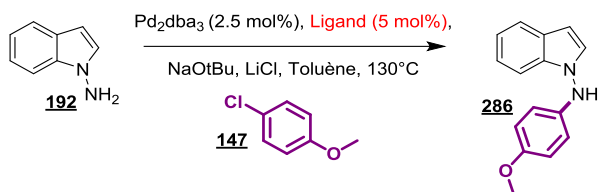
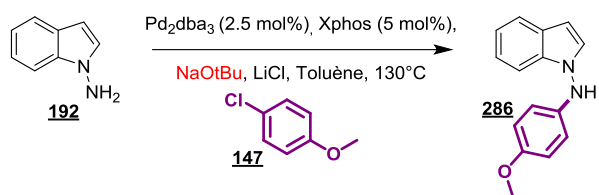


Tableau 9 : Ligands utilisés

Josiphos	Xphos	<i>t</i> Bu-Xphos	CyJohnphos	P(2-furyl) ₃	P(Cy) ₃	Davephos
26%	51%	0%	25%	2%	5%	46%

On constate d'après ces premiers essais (Tableau 9), que le ligand a une très grande influence sur la réaction. Seul le Xphos et le Davephos nous ont permis d'avoir un gain en rendement et notamment le Xphos (51%). Son analogue plus encombré, le *t*BuXphos a aussi été testé mais celui-ci s'est révélé être complètement inefficace.

Après avoir sélectionné le Xphos comme ligand pour la suite de l'étude, nous avons examiné le second paramètre paraissant aussi crucial à savoir la base.



Différentes bases ont été essayées (organiques ou minérales), mais il est apparu que la base tert-butyrate de potassium se révèle être la meilleure (pKa = 19) conduisant à un rendement en produit isolé de 82%.

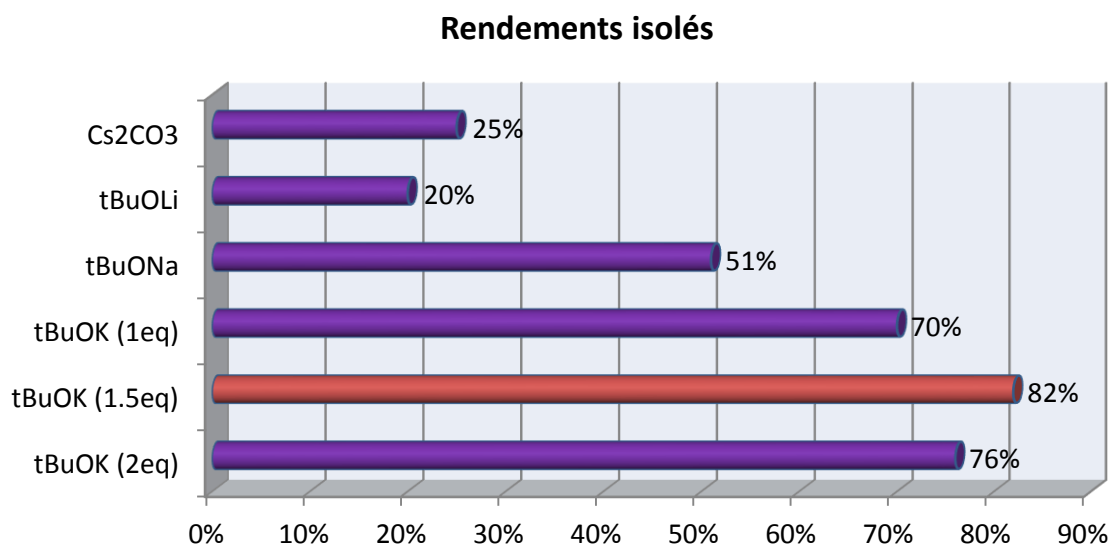


Figure 29 : Evaluation de la base

Tous les essais complémentaires (source de palladium, de l'additif, du solvant ou encore de la température) en vue d'augmenter ce rendement se sont révélés infructueux. Par la suite, nous avons examiné la réactivité de différents électrophiles chlorés dans les conditions optimales sélectionnées [Pd₂dba₃ (2.5 mol %), Xphos (5 mol %), KOtBu (1,5 équiv.), LiCl (2 équiv.), Toluène, 130 °C, 3 h].¹⁸⁹

2.3. Applications des conditions

Les résultats du Tableau 10 montrent que les conditions optimales définies précédemment sont générales et peuvent être appliquées à différents électrophiles et nucléophiles avec une parfaite sélectivité vis-à-vis du produit de mono-substitution. Il est à noter que les dérivés ortho-substitués obtenus avec des rendements moyens avec la méthode décrite précédemment¹⁸⁸ sont maintenant formés avec de très bons rendements (**292**, **293** et **294**). Les électrophiles chlorés ayant des groupements électro-attracteurs en ortho ou para réagissent très bien pour former les produits de couplage **294**, **295**, **296** et **299** avec de bons rendements. Différents nucléophiles N-aminoazoles peuvent être utilisés mais les rendements obtenus sont plus faibles notamment dans le cas du 7-azaindole **308**. Il est à noter que les dérivés de type N-aminoindazole **304** et **305** n'ont pu être obtenus malgré différents essais réalisés. Ces derniers nécessitent une mise au point supplémentaire pour définir les meilleures conditions.

¹⁸⁹ Brachet, E. ; Messaoudi, S. ; Peyrat, J.-F. ; Brion, J.-D. ; Alami, M. Adv. Synth. Catal. **2012**, *354*, 2829.

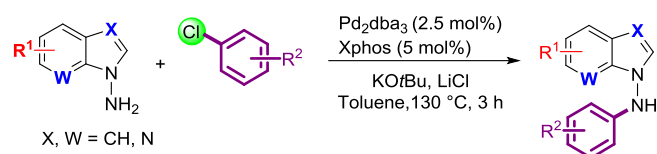


Tableau 10 : Exemplification

 286 82% (72%)	 290 67%	 291 83%	 292 79% (60%)	 293 98%
 294 76%	 295 61%	 296 55%	 297 57% (53%)	 298 65%
 299 70%	 300 61%	 301 70%	 302 48%	 303 63%
 304 0%	 305 0%	 306 61%	 307 50%	 308 20%

Rendement isolés obtenus / Rendement obtenus avec le Josiphos

Après avoir évalué la réactivité et la sélectivité des N-aminoindoles vis-à-vis des chlorures d'aryles, nous nous sommes demandés s'il était possible d'effectuer un second couplage afin d'obtenir des molécules de type N-aminoazole di-substitués dissymétriques et ainsi accéder à une plus grande diversité moléculaire.¹⁶¹

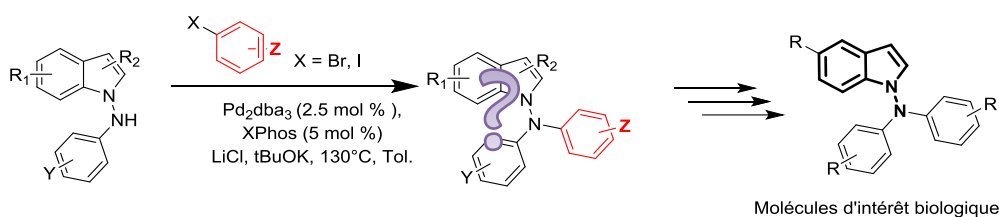


Schéma 93 : Stratégie suivante

Dans cette optique, nous avons exploité cette deuxième liaison N-H dans un second couplage en utilisant comme partenaire électrophile des aryles iodés ou bromés pour espérer obtenir les meilleurs rendements. Comme le montre le Schéma 94, nous avons tenté d'effectuer à partir de **192** les deux couplages en un seul pot en utilisant le même système catalytique $\text{Pd}_2\text{dba}_3/\text{Xphos}$. Une fois le premier produit **286** est formé, le second électrophile (4-iodotoluène, **309**) est ajouté. Malheureusement, aucune trace du produit attendu n'est observé et seul le produit de mono-couplage **286** est formé dans le brut réactionnel.

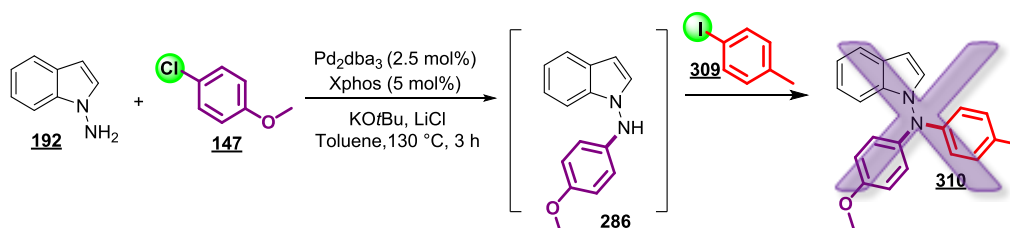


Schéma 94 : Stratégie en un seul pot

Par la suite, nous avons donc envisagé d'opérer en deux temps. Le produit **286** isolé est traité dans un second couplage avec **309** dans les mêmes conditions. Nous avons pu enfin isoler le produit de couplage **310** mais avec un rendement faible de 24% (Schéma 95). Nous avons suspecté à ce moment que le LiCl utilisé initialement pour réduire la nucléophilie de l'atome d'azote dans le premier couplage pouvait sûrement avoir un impact lors du second couplage. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons réalisé la réaction de **286** avec **309** en absence de LiCl. Dans ces conditions, nous avons isolé le produit attendu **310** avec un rendement de 75% (Schéma 95). Ainsi si le LiCl est bénéfique dans le premier couplage afin de favoriser le produit de mono-substitution son impact est négatif dans le cas du second couplage. Ce résultat suggère qu'il sera extrêmement difficile d'obtenir les composés disubstitués dissymétriques de type **310** en un seul pot.

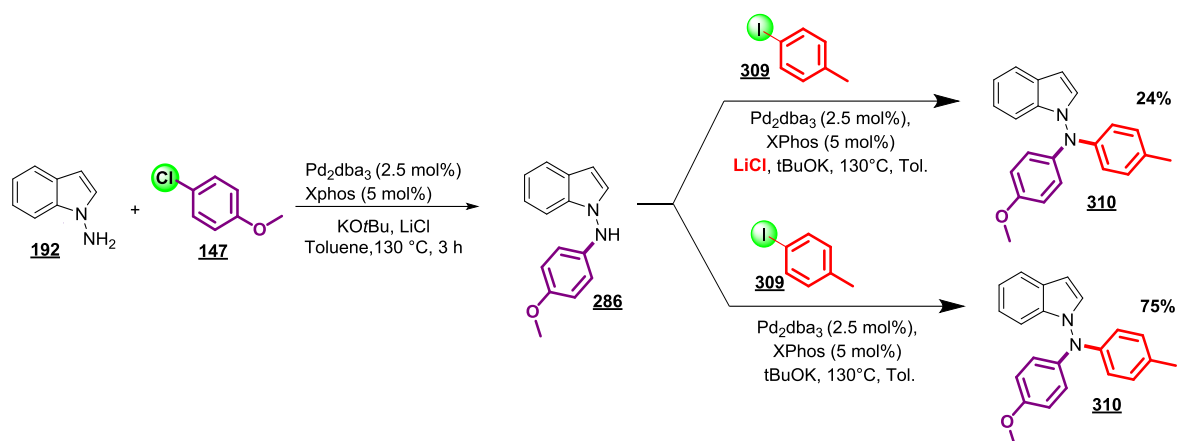


Schéma 95 : Stratégie séquentielle

Comme illustré dans le Tableau II, nous avons pu accéder à une chimiothèque de N-aminoindoles disubstitués dissymétriques. Il est possible d'utiliser des dérivés iodés ou bromés ortho-, meta- ou encore para-substitués comme partenaire électrophile du deuxième couplage.

Tableau II : Exemplification

 310 75% (X = I)	 311 78% (X = I)	 312 73% (X = I)	 313 67% (X = I)
 314 65% (X = I)	 315 83% (X = I)	 316 88% (X = I)	 317 45% (X = I)
 318 78% (X = I)	 319 61% (X = Br)	 320 30% (X = Br)	 321 75% (X = Br)

Il est à noter que le composé **317** peut être regardé comme un analogue de l'*isocombretastatine* A-4 **55**, un anti-vasculaire puissant développée au sein du laboratoire (Figure 30).

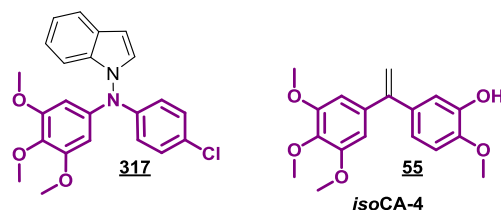


Figure 30 : l'isoCA-4 et son analogue

Afin d'étendre notre méthode, nous avons appliqué ces nouvelles conditions à la synthèse d'un composé antitumoral **193** inhibiteur de l'aromatase.¹⁵⁸ Pour ce faire, nous avons couplé le 4-chlorobenzonitrile **321** avec le N-aminoindole **192** pour obtenir le dérivé mono-arylé avec un rendement de 72% (Schéma 96). Le composé obtenu a été alkylé par du chlorure de 4-methoxybenzyle **214** avec un rendement de 80%. Le produit final **193** est obtenu avec un rendement global de 58%. À noter qu'il a été possible de réaliser la réaction sans isoler le produit intermédiaire. Les réactifs ont été introduits séquentiellement et le produit final **193** a été obtenu avec un rendement global amélioré de 69% (Schéma 96).

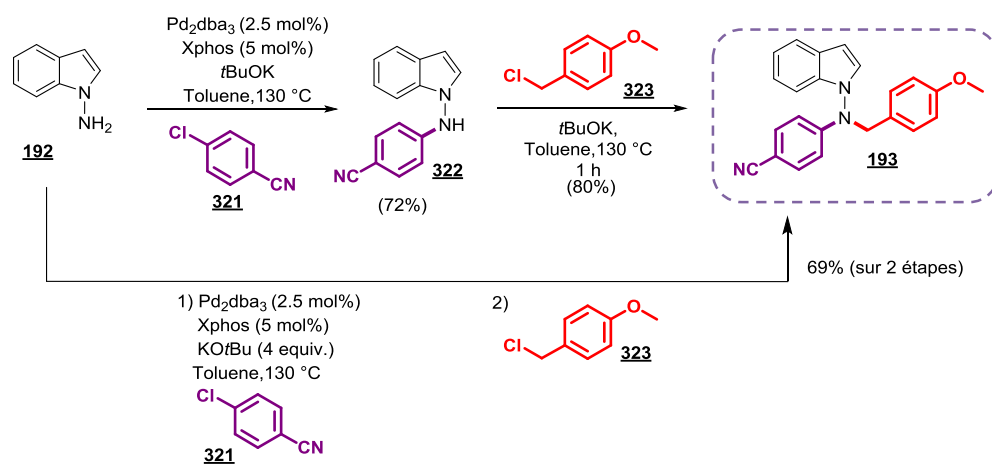


Schéma 96 : Application de la méthode

IV. Conclusion :

Dans cette partie, nous avons donc mis au point une voie d'accès à différents analogues du 6BrCaQ en série N-aminoazole grâce à un couplage de type Buchwald-Hartwig entre des hétérocycles de type quinolinone, coumarine, quinoxalinone ou encore chromène. Cette bibliothèque sera évaluée biologiquement pour pouvoir approfondir les connaissances sur la relation structure-activité ainsi que sur l'inhibition de la Hsp90.

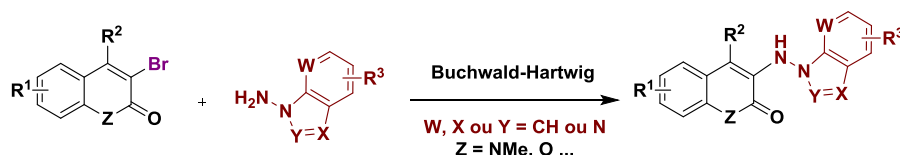


Schéma 97 : Analogues du 6BrCaQ

De plus, nous avons étudié la réactivité du motif N-aminoazole vis-à-vis d'électrophiles peu réactifs : les chlorures aromatiques. Nous avons montré qu'il est possible d'obtenir des dérivés N-aminoindoles mono-substitués avec de bons rendements. Un second couplage de la fonction NH du N-aminoazole avec d'autres partenaires électrophiles conduit à des dérivés N-aminoazoles disubstitués dissymétriques.

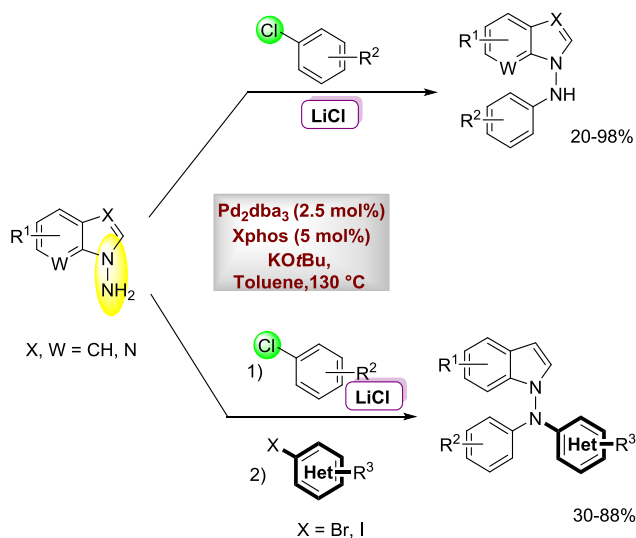


Schéma 98 : Récapitulatif de la méthodologie

Une application de cette méthode à la synthèse du composé bioactif **193** montre l'intérêt de cette méthode dans la synthèse de composé de structure similaire.

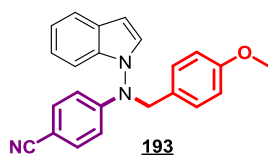


Figure 31 : Composé inhibiteur de l'aromatase

CHAPITRE V

1. Introduction

Dans cette partie, nous traiterons de la création de la liaison carbone-soufre en série osidique. Préalablement à la description des résultats obtenus, il est important de présenter la genèse de ce travail pour mieux comprendre l'orientation du projet.

En effet nous voulions lors du chapitre II, répondre à un problème de solubilité rencontré avec le 6BrCaQ lors des tests biologiques. Pour ce faire, il a été envisagé d'introduire un motif de type glycosidique. Au cours de cette synthèse, nous avons été confronté à des difficultés importantes d'obtention du dérivé glycosylé en position 4' du 6BrCaQ (rendement faible et difficulté de purification) (**Voie 1** : Schéma 99).

Nous avons aussi envisagé d'introduire un motif glycosidique (de type *O*-glucose, *S*-glucose ou encore *N*-glucose) en position 6 de l'hétérocycle quinolinone (**Voie 2** : Schéma 99). Dans cette optique, il est nécessaire de disposer des squelettes quinolinones possédant en position 6 l'hétéroatome sélectionné (**XH**) pour pouvoir envisager une stratégie de type substitution nucléophile sur un sucre électrophile.

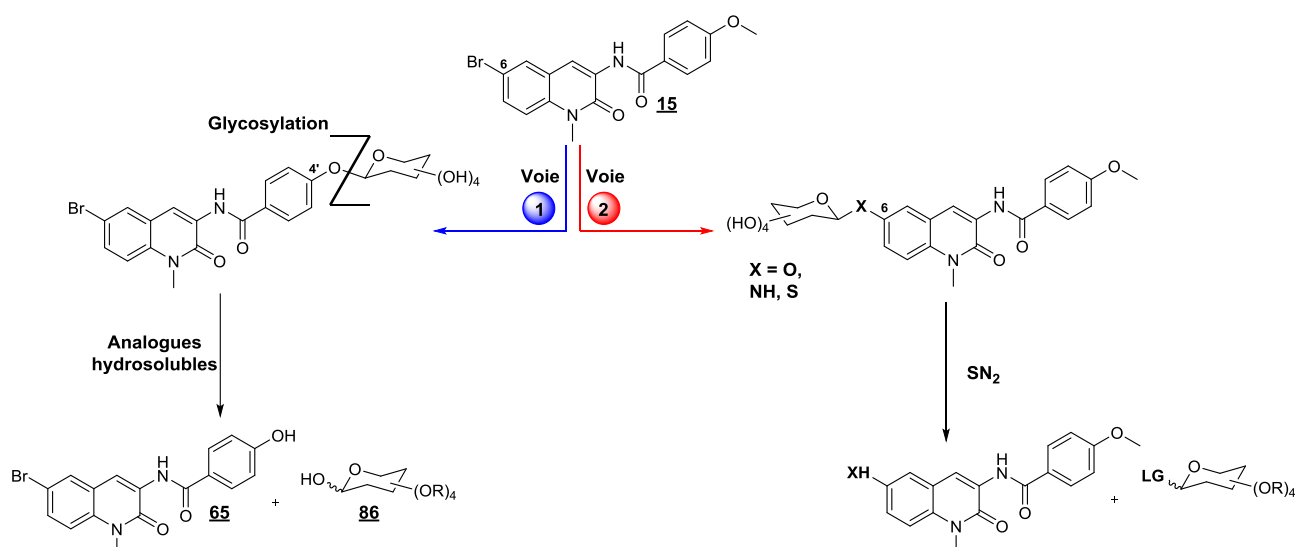


Schéma 99 : Stratégie de glycosylation du 6BrCaQ

Pour contourner la préparation des squelettes quinolinones possédant en C₆ un hétéroatome **XH** (X= O, S ou NH), nous nous sommes concentrés sur le développement d'une nouvelle stratégie visant à introduire le motif osidique en tant que nucléophile. Parmi les motifs osidiques, nous avons focalisé notre attention sur les dérivés thioglycosides, car ce sont de meilleurs nucléophiles que les dérivés oxygénés et azotés correspondant.

II. Le motif thioglycoside

Les motifs thioglycosides sont en effet connus pour leur excellente propriété mimétique vis-à-vis de leurs analogues glycosidiques (Schéma 100). En effet, malgré une modification de la topologie vis-à-vis des *O*-glycosides, les *S*-glycosides possèdent une plus grande stabilité aux dégradations engendrées (hydrolyse) par les enzymes car ils sont principalement utilisés en temps qu'inhibiteurs de glucosidases.^{190,191,192}

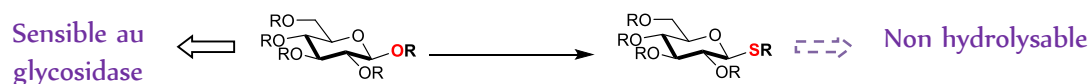


Schéma 100 : Modification de l'hétéroatome

Au niveau structural, l'atome de soufre est plus nucléophile que celui d'oxygène, il faut savoir que la liaison C-S est plus longue que la liaison C-O (1,78 Å contre 1,41 Å). De plus, les angles formés par les deux carbones adjacents à l'hétéroatome sont différents en série *O*- ou *S*-glycoside (C-S-C est de 98° contre 117° pour C-O-C) (Figure 32).

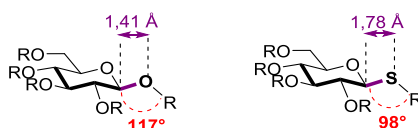


Figure 32 : Différences structurales entre des *O*- et des *S*-glycosides

Les *S*-glycosides possèdent la caractéristique de mimer parfaitement les *O*-glycosides tout en étant plus stable. Nous avons donc souhaité introduire ces thioglycosides sur le 6BrCaQ pour profiter de ces avantages.

Pour introduire un motif thioglycoside sur une aglycone de type hétéroaryle, deux stratégies sont possibles (Schéma 101) qui consistent à apporter la fonction thiol sur un sucre électrophile activé (**Voie A**) ou alors de synthétiser le motif thioglycosides et de l'utiliser en tant que nucléophile sur une aglycone électrophile (**Voie B**).

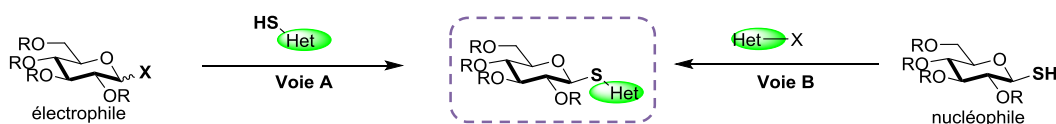


Schéma 101 : Stratégie de formation des thioglycosides

¹⁹⁰ Rye, C. S. ; Withers, S. G. *Carbohydr. Res.* **2004**, 339, 699–703;

¹⁹¹ Metaferia, B. B. ; Fetterolf, B. J. ; Shazad-ul-Hussan, S. ; Moravec, M. ; Smith, J. A. ; Ray, S. Gutierrez-Lugo, M.-T. ; Bewley, C. A. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 6326–6336;

¹⁹² Castaneda, F. ; Burse, A. ; Boland, W. ; Kinne, R. K.-H. *Int. J. Med. Sci.* **2007**, 4, 131–139.

L'examen de la littérature a révélé que la stratégie passant par la voie B est extrêmement peu étudiée et par conséquent il était intéressant de développer une méthode générale et efficace utilisant cette stratégie.

1. Synthèse des aryles-thioglycosylés

Le motif arylthioglycoside est majoritairement construit par activation d'un glycoside peracétylé en présence d'un acide de Lewis ($\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ ¹⁹³, ZrCl_4 ¹⁹⁴, ZnCl_2 ¹⁹⁵, InCl_3 ¹⁹⁶, ...) par réaction avec un thiol nucléophile (Schéma 102). Ces méthodes engendrent généralement une sélectivité de moyenne à bonne au niveau de la position anomérique et les acides de Lewis utilisés en quantité stoechiométrique ne sont pas compatibles avec certains groupements fonctionnels.

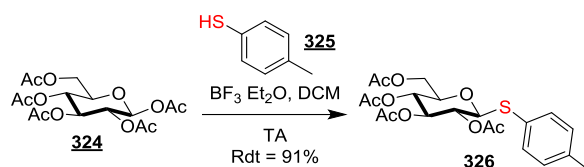


Schéma 102 : Thioglycosylation catalysée par un acide de Lewis

Les composés arylthioglycosides peuvent être également obtenus par réaction de type $\text{S}_\text{N}2$ d'un thiophénol sur un sucre bromé en milieu basique (Schéma 103).¹⁹⁷ Cette méthode permet notamment d'accéder à des molécules d'intérêt thérapeutique ; Imbert, Roy et al.¹⁹⁸ ont synthétisés divers thiogalactosides pour évaluer leurs activités sur le facteur LecA.

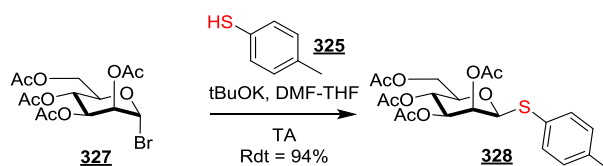


Schéma 103 : Thioglycosylation par $\text{S}_\text{N}2$

¹⁹³ Wang, Z.; Zhou, L.; El-Boubbou, K.; Ye, X.-S.; Huang, X. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 17, 6409 – 6420.

¹⁹⁴ Ding, Y. *Synth. Comm.* **1999**, *29*, 3541 – 3546.

¹⁹⁵ Balavoine, G.; Gref, A.; Fischer, J.-C.; Lubineau, A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5761 – 5764.

¹⁹⁶ Das, S. K.; Roy, J.; Reddy, K. A.; Abbineni, C. *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 2237 – 2240.

¹⁹⁷ Yu, H. N.; Furukawa, J.-I.; Ikeda, T.; Wong, C.-H. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 723–726.

¹⁹⁸ Rodrigue, J.; Ganne, G.; Blanchard, B.; Saucier, C.; Giguère, D.; Shiao, T. C.; Varrot, A.; Imbert, A.; Roy, R. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6906–6918.

Bien qu'elles soient largement utilisées, ces méthodes souffrent de :

- *la disponibilité des partenaires thiophénols. En effet, très peu de thiophénols diversement substitués sont commerciaux. De plus, leur préparation n'est pas une tâche aisée et nécessite l'utilisation de réactifs soufrés peu commode, très toxique et d'une odeur nauséabonde limitant considérablement l'accès aux aryles-thioglycosylés diversement substitués.*
- *L'utilisation d'acides de Lewis en quantités stoechiométriques sensibles à l'humidité et qui sont peu compatibles avec divers groupements fonctionnels.*
- *L'obtention possible de mélange d'anomères parfois difficilement séparable sur colonne chromatographique.*

2. Glycosyle nucléophile

Nous discuterons dans ce paragraphe, de la possibilité d'introduire un motif thioglycoside sur un aglycone par utilisation d'un thiosucre nucléophile **329** selon le schéma suivant (Schéma 104).

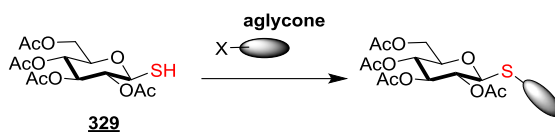


Schéma 104 : Méthode envisagée

Un des avantages d'utilisation de ces thiosucres dont la liaison anomérique est déjà formée est leur caractère inodorant contrairement au thiol. D'une part, leur synthèse est aisée, d'autre part, elle permet de définir facilement la configuration anomérique du thioglycoside. Très peu de méthodes rapportent la création de la liaison carbone-soufre (C-S) entre un thioglycoside et un partenaire électrophile.

La première méthode utilisant cette stratégie est décrite par Naus *et al.*¹⁹⁹ Les auteurs décrivent une méthode cuprocatalysée permettant l'introduction d'un thioglycoside sur un aromatique iodé en présence d'un équivalent d'iodure de cuivre, de carbonate de potassium et de pyridine dans l'acétonitrile (Schéma 105).

¹⁹⁹Naus, P. ; Leseticky, L. ; Smrcek, S. ; Tislerova, I. ; Sticha, M. *Synlett* **2003**, 2117–2122.

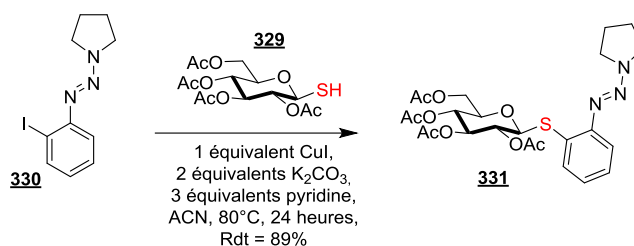


Schéma 105 : Couplage d'Ullmann de 1-β-D-thioglucopyranose

Cette méthode présente cependant quelques inconvénients :

- *La fonction triazène en ortho est indispensable pour que le couplage puisse avoir lieu,*
- *la réaction nécessite une quantité stœchiométrique de sel de cuivre,*
- *seuls les couplages de 1-β-D-thioglucopyranose, 1-β-D-thiogalactopyranose ainsi que 1-β-D-thioglucoaminopyranose, protégés sous forme d'acétate ont été utilisés. Il n'existe en effet aucune information sur la configuration α ni sur la possibilité d'utiliser d'autres groupement protecteurs autres que la fonction acétate.*

La seconde méthode rapportant l'introduction d'un motif thioglycoside sur une aglycone aromatique a été rapportée par l'équipe de Guy *et al.*²⁰⁰ Ils ont en effet montré, lors d'une étude de la réaction de Chan-Lam²⁰¹ entre des acides boroniques aromatiques et des thiols, qu'il était possible de coupler le peracétyl-1-β-D-thioglucopyranose sur l'acide phenylboronique en présence de 1,5 équivalent de Cu(OAc)₂, dans le DMF à reflux (153°C) (Schéma 106). Cependant, un seul exemple avec un thiosucre est décrit dans cet article et le composé **333** est isolé avec un rendement moyen de 51% probablement dû à l'instabilité du dérivé thiosucre à la température de réaction (153°C).

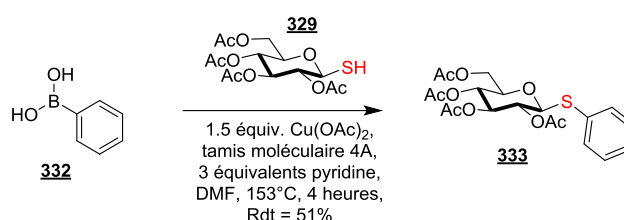


Schéma 106 : Addition d'acide boronique **332 cuprocatalysé sur le 1-β-D-thioglucopyranose **329****

²⁰⁰Herradura, P. S. ; Pendola, K. A. ; Guy, R. K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2019–2022.

²⁰¹Rao, K. S.; Wu, T.-S. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7735-7754.

Ainsi ces méthodes de la littérature ne peuvent être appliquées sur nos composés. En effet, nous ne possédons ni la fonction triazène ni l'acide boronique sur nos substrats de départ. De plus, la préparation de ces substrats à partir du 6BrCaQ n'est pas aisée et nécessite des étapes supplémentaires qui rallongent nos synthèses. Il serait donc intéressant de développer une nouvelle voie qui permettrait un accès rapide, efficace et surtout stéréosélectif aux arylthioglycosides et notamment au dérivé 6ThiOseCaQ **235** (Figure 33).

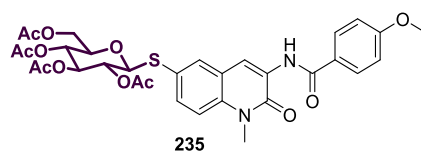


Figure 33 : 6ThiOseCaQ

Nous souhaitons former la liaison C-S en utilisant le thiosucre en tant que partenaire nucléophile dans un couplage de type Buchwald-Hartwig avec des halogénures d'aryles (Schéma 107). Le but de cette étude est donc de développer une méthode efficace métallo-catalysée permettant la fonctionnalisation d'aglycones halogénées avec différents motifs thioglycoside.

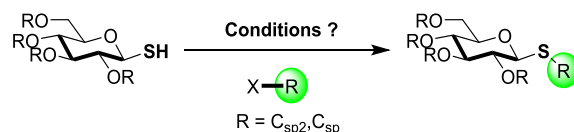


Schéma 107 : Stratégie envisagée

Le défi à relever est de contrôler la configuration anomérique lors du couplage sachant qu'une fonction hémi-thioacétal est en équilibre avec sa forme ouverte pouvant donner lieu à des équilibres d'anomères.²⁰² De plus, le tétrahydropyrane polyhydroxylé pourrait chélater le métal utilisé bloquant ainsi le processus catalytique. Enfin, l'atome de soufre est connu pour sa capacité à se coordonner au métal et ainsi empoisonner son activité catalytique (Schéma 108).

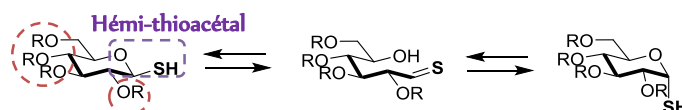


Schéma 108 : Fonctions sensibles du thioglycoside

²⁰² Caraballo, R. ; Deng, L. ; Amorim, L. ; Brinck, T.; Ramstrom, O. *J. Org. Chem.* **2010** 75, 6115-6121.

III. Création de la liaison C-S métallo-catalysée

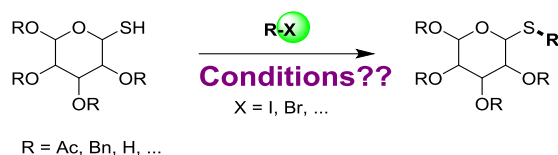


Schéma 109 : Objectif visé

Avant de décrire le travail personnel concernant le couplage de thiosucres, nous souhaitons rappeler les méthodes de création de la liaison C-S en focalisant notre attention sur les processus catalysés en présence d'un complexe de **palladium** ou de **nickel**. Ensuite, sera abordé mais de manière moins exhaustive la création de liaison C-S à l'aide d'autres métaux.

1. Création de liaison C-S pallado-catalysée

Généralement, la création de la liaison C-S est possible grâce à une réaction de type Buchwald-Hartwig. Cette réaction initialement développée pour créer la liaison carbone-azote a ensuite été étendue à la création de la liaison carbone-oxygène puis carbone-soufre. La création de la liaison carbone-soufre a été plus tardivement développée car il est admis que les liaisons entre les métaux de transitions et les thiols forment des complexes d'interactions très stables dont beaucoup ont été rapportés dans la littérature²⁰³. Cette coordination forte a laissé penser qu'il serait impossible d'utiliser les thiols dans des couplages pallado-catalysés. Cependant des travaux récents de la littérature révèlent que les thiols sont de très bons réactifs nucléophiles avec les halogénures d'aryles conduisant après une étape d'élimination réductrice aux thioéthers souhaités.

Dans ce contexte Migita *et al.* en 1978, ont rapporté pour la première fois le couplage de thiols aliphatiques et aromatiques sur des aryles halogénés²⁰⁴ en présence de palladium tétrakis dans le DMSO (Schéma 110). Le mécanisme de cette transformation est similaire à celui proposé pour la création de la liaison C-N par Buchwald-Hartwig.

²⁰³a) Bastero, A.; Claver, C.; Ruiz, A. *Catal. Lett.* **2002**, *82*, 85-88. b) Masdeu-Bulto, A. M.; Diéguez, M.; Martin, E.; Gomez, M. *Coord. Chem.Rev.* **2003**, *242*, 159-201. c) Paladino, G.; Madec, D.; Prestat, G.; Maitro, G.; Poli, G.; Jutand, A. *Organometallics* **2007**, *26*, 455-458.

²⁰⁴ Kosugi, M. ; Shimizu, T. ; Migita, T. *Chem. Lett.* **1978**, 13-14.

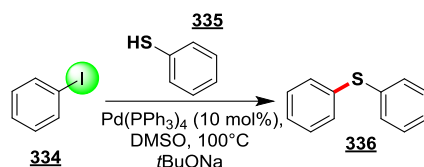


Schéma 110 : Premier report de la création de la liaison C-S

Cette réaction a ensuite été rapidement développée par différentes équipes dans le but d'étendre son champ d'application à différents thiols et différents électrophiles.

La plus grande avancée dans cette transformation est l'étude décrite par l'équipe de Buchwald²⁰⁵ démontrant l'intérêt de l'utilisation du ligand bidentate DiPPF pour créer la liaison C-S (Schéma III). En effet, ce ligand en se coordonnant bien au palladium empêcherait sa désactivation *via* la formation d'un complexe A résultant de la réaction de deux molécules de thiolates sur le métal. Ainsi le système catalytique Pd(OAc)₂/DiPPF a permis d'élargir le champ d'application de cette réaction aux alkyles thiols ainsi qu'aux électrophiles chlorés.

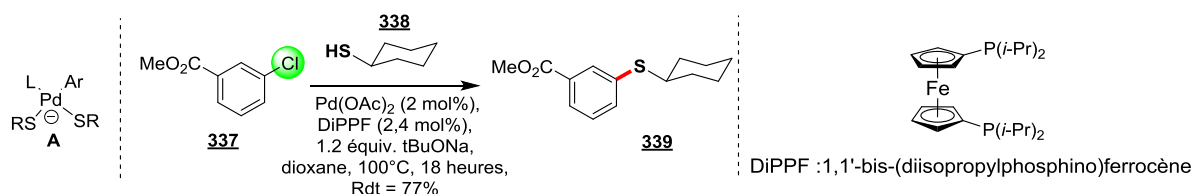


Schéma III : Utilisation de ligand bidentate pour la création de la liaison C-S

Peu de temps après Hartwig *et al.*²⁰⁶ ont rapporté la performance de ligands bidentates dans les créations de liaisons C-S pallado-catalysées. Ainsi l'utilisation de JosiPhos (CyPF-*t*Bu), ligand extrêmement encombré développé précédemment pour la création de la liaison C-N²⁰⁷, permet d'avoir un excellent TON (Turn-Over Number) pour le couplage de différents thiols (aromatiques, aliphatiques primaires et secondaires) sur des électrophiles chlorés possédant des groupements fonctionnels sensibles (nitriles, esters, aldéhydes, acide carboxyliques). Il est à noter que ces électrophiles peuvent aussi comporter des fonctions non-protégées comme des phénols, anilines ou encore amides.

L'utilisation de ligands bidentates encombrés permet d'augmenter le « TON » et par conséquent de réduire la charge catalytique. Le rôle du ligand est donc d'éviter la formation des complexes A et B

²⁰⁵ Murata, M.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7397-7403.

²⁰⁶ Fernandez-Rodriguez, M. A.; Shen, Q. L.; Hartwig, J. F. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7782-7796. Fernandez-Rodriguez, M. A.; Shen, Q. L.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2180-2181.

²⁰⁷ Shen, Q., Shekhar, S., Stambuli, J. P. ; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1371-1375.

durant le cycle catalytique tout en favorisant les étapes d'insertion oxydante, transmetallation et élimination réductrice (Schéma 112).

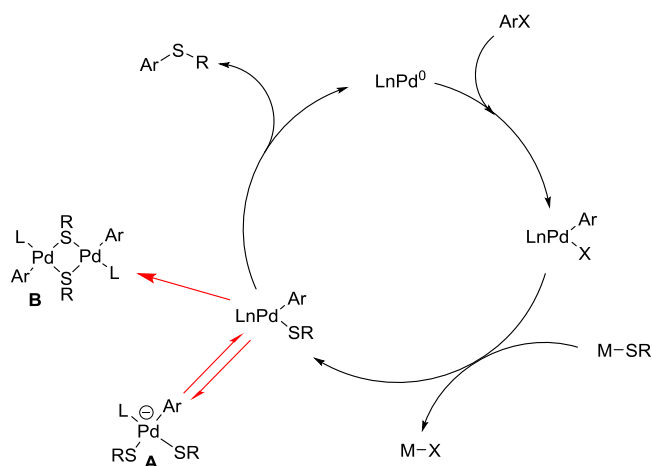


Schéma 112 : Création de la liaison C-S catalysé par le palladium

La formation de **A** résultant de l'addition d'un deuxième équivalent de thiolate sur l'espèce réactive entraîne la désactivation de l'espèce catalytique si le processus n'est pas réversible. De plus, l'espèce **B** qui est un complexe bimétallique ponté par les atomes de soufre a été observé ; Il possède une cinétique d'élimination réductrice beaucoup plus faible que l'espèce non-pontée. Dans cette étude, il a aussi été rapporté l'obtention de thioéthers symétriques provenant de l'électrophile ou du thiol lui-même (Schéma 113). La formation de ces deux produits secondaires pourrait être expliquée par analogie avec le couplage au nickel rapporté par Takagi *et al.*²⁰⁸ pour former la liaison C-S (Schéma 114).

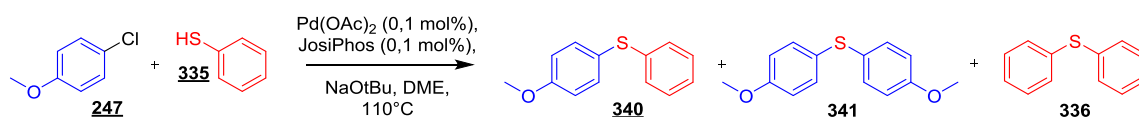


Schéma 113 : Produits secondaires observés lors de cette réaction

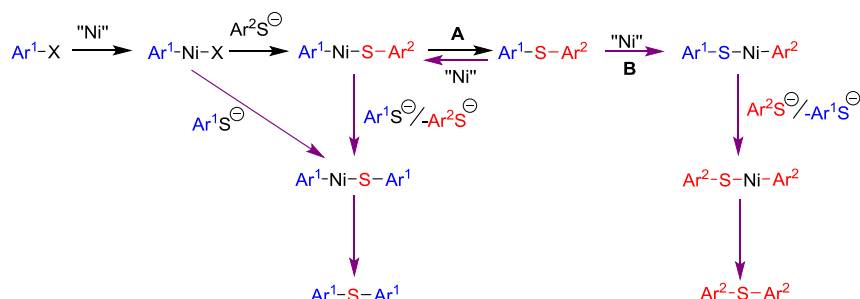


Schéma 114 : Formation des produits secondaires

²⁰⁸ Takagi, K. *Chem. Lett.* **1987** *11*, 2221-2224.

La clé de tout ce mécanisme tient dans l'aptitude du nickel à s'insérer dans la liaison carbone-soufre (étape **A** ou **B**) et donc entraîner l'obtention des deux produits secondaires (Schéma 114). Bien que minoritaires, ces produits secondaires sont évidemment difficiles à séparer du produit final, il est donc nécessaire de diminuer au maximum leur présence. Différentes conditions de couplages ont donc été développées pour s'affranchir de ces problèmes.^{209, 210, 206, 207} Il a été remarqué que l'utilisation d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine permet de supprimer la formation de thioéthers symétriques.

Des études ont été mises en œuvre pour mettre à jour les étapes élémentaires du mécanisme réactionnel. Ces travaux ont été entrepris sur des thiolates d'étain dans un premier temps^{211, 212, 213} Plus récemment, Campagne et Jutand²¹⁴ ont étudié le mécanisme de la réaction de thiolation d'iodobenzène par la cystéine **342** en utilisant les techniques d'électrochimie et de spectroscopie RMN (Schéma 115).

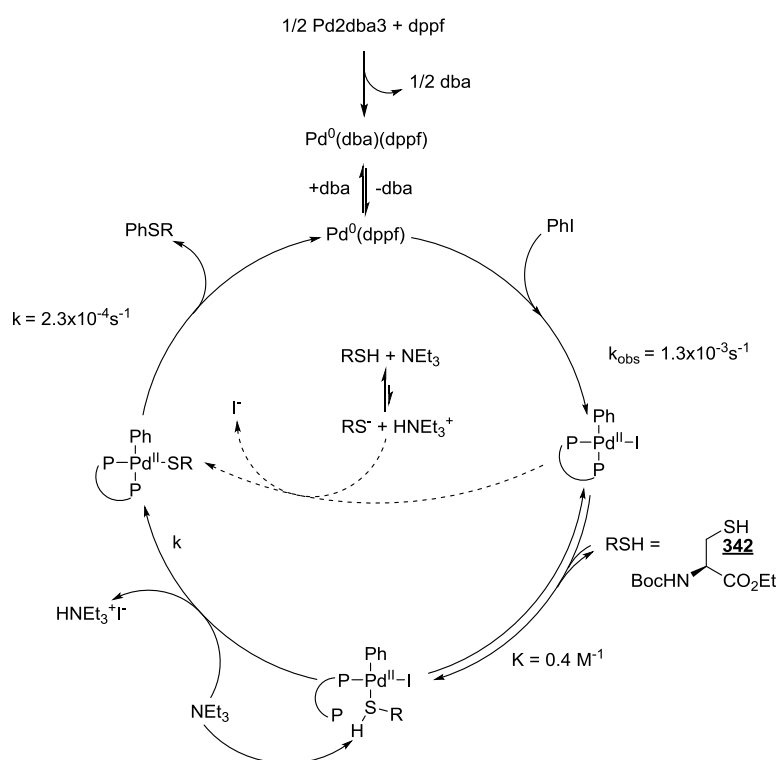


Schéma 115 : Mécanisme proposé par Campagne et Jutand

Ils ont notamment montré grâce à la RMN ³¹P que le thiol se complexait au palladium avant d'être déprotoné par la triéthylamine. De plus, l'étape limitante de ce mécanisme serait l'élimination réductrice.

²⁰⁹ Bryan, C.S.; Braunger, J.A.; Lautens, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7064-7068.

²¹⁰ Eichman, C.C.; Stambuli, J.P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4005-4008.

²¹¹ Baranano, D.; Hartwig, J.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2937-2938.

²¹² Louie, J.; Hartwig, J.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11598-11599.

²¹³ Mann, G.; Baranano, D.; Hartwig, J.F.; Rheingold, A.L.; Guzei, I.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9205-9219.

²¹⁴ Moreau, X.; Campagne, J.M.; Meyer, G.; Jutand, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3749-3760.

2. Création de la liaison C-S catalysée par le nickel

La création de la liaison entre un thiol et un électrophile halogéné a aussi été étudiée en présence d'un complexe de nickel. L'équipe de Cristau²¹⁵ a rapporté les premiers travaux dans ce contexte (Schéma 116).

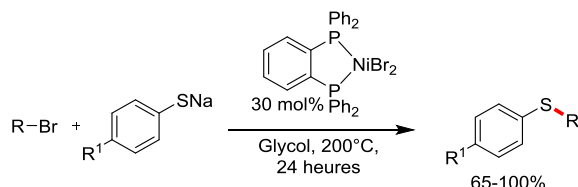


Schéma 116 : Première catalyse au Nickel pour créer la liaison C-S

Les conditions développées sont assez draconiennes mais ont le mérite de décrire pour la première fois la formation de la liaison C-S à l'aide de nickel. Les rendements obtenus varient de 65 à 100% et la réaction tolère la présence de différents groupements électro-attracteurs (p-CN, p-amide) ou encore électro-donneurs (p-Me, p-NH₂, p-OMe). La méthode a pu être étendue par la suite à des mésylates d'aryles réputés peu réactifs en utilisant 10mol% de NiCl₂dppf en présence de 20mol% de dppf supplémentaire. Récemment,²¹⁶ l'emploi de ligand de type NHC (N-hétérocyclique carbène) a accru ce champ d'application vis-à-vis de substrats fonctionnalisés comportant des groupements (nitro, nitrile ou cétone) (Schéma 117). De plus, contrairement aux ligands phosphines, l'utilisation de NHC améliore le « TON »²¹⁷ de la réaction et permet de réduire la charge du catalyseur (1-4mol%).

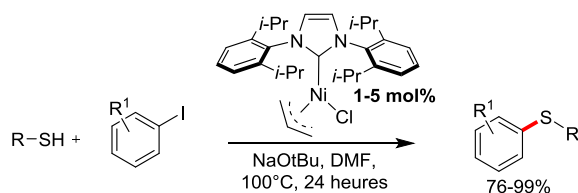


Schéma 117 : Catalyse grâce à un carbène de Nickel

La dernière méthode qui a retenu notre attention est celle de Peng *et al.*²¹⁸ rapportant pour la première fois un couplage à température ambiante en utilisant du chlorure de nickel en présence de crotonate d'éthyle comme ligand. Une quantité stœchiométrique de Zn est employée pour réduire *in-*

²¹⁵ Cristau, H.J.; Chabaud, B.; Chene, A.; Christol, H. *Synthesis* **1981**, 892-894.

²¹⁶ Zhang, Y.G.; Ngeow, K.C.; Ying, J.Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3495-3498.

²¹⁷ a) Baldovino-Pantaleon, O.; Hernandez-Ortega, S.; Morales-Morales, D. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 236-242. b) Yatsumonji, Y.; Ishida, Y.; Tsubouchi, A.; Takeda, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4603-4606. c) Jammi, S.; Barua, P.; Rout, L.; Saha, P.; Punnllyamurthy, T. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1484-1487.

²¹⁸ Xu, X.-B.; Liu, J.; Zhang, J.-J.; Wang, Y.-W.; Peng, Y. *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 550-553.

situ le nickel(II) en nickel(0). Cette méthode développée avec divers substrats fonctionnalisés a été utilisée et appliquée à la synthèse de la chuangxinmycin *via* un couplage intramoléculaire (Schéma 118).

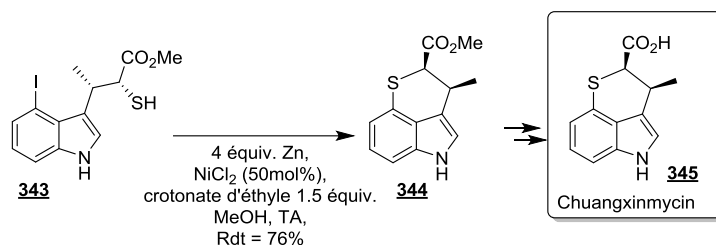


Schéma 118 : Création de la liaison C-S à température ambiante

3. Création de la liaison C-S par d'autres métaux de transition (Cu, Mn, Fe, Co, In, Rh)

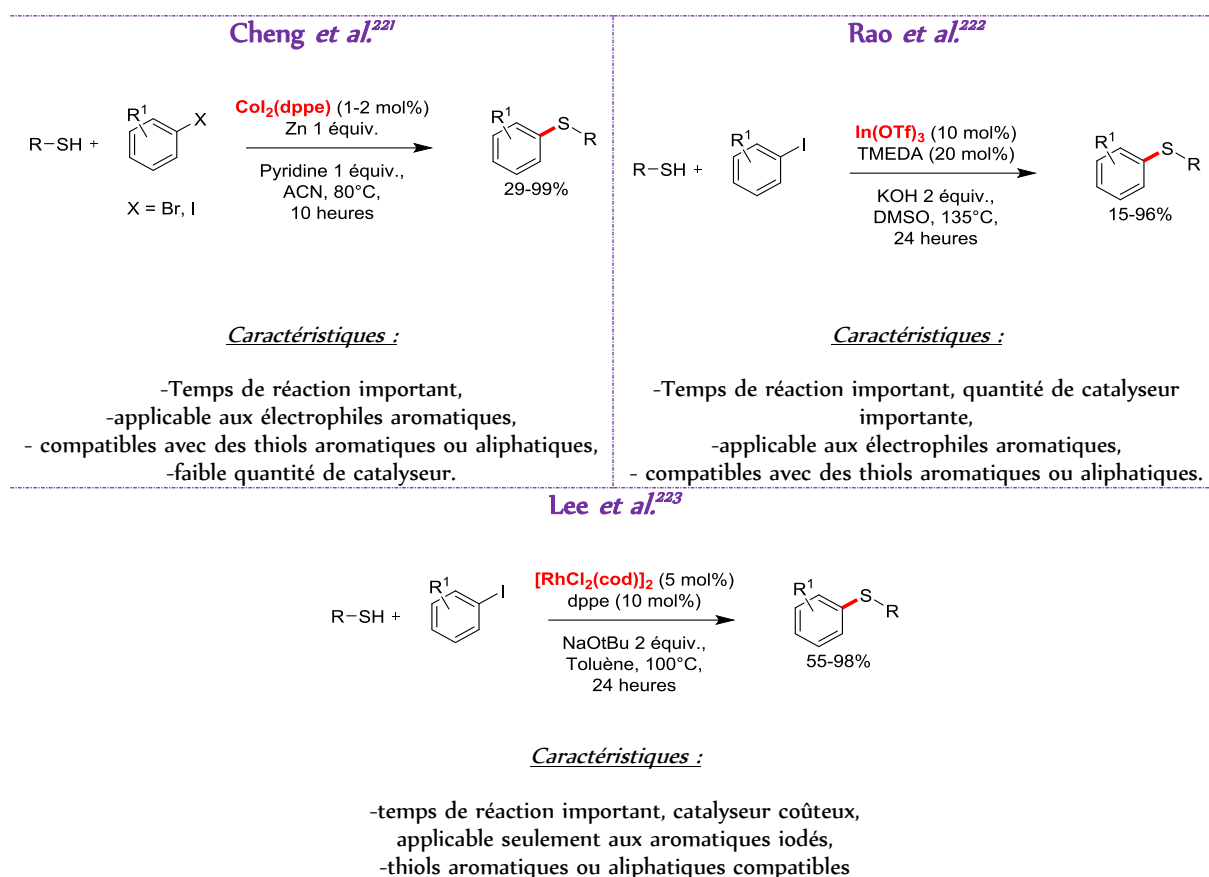
D'autres méthodes permettant la création de la liaison C-S ont été réalisées grâce à l'emploi d'autres métaux de transition (Tableau 12). Bien qu'elles soient complémentaires à celles utilisant des complexes de palladium ou de nickel, ces méthodes sont peu utilisées dans la littérature.

Tableau 12 : Création de la liaison C-S par d'autres métaux

Buchwald <i>et al.</i> ²¹⁹	Bolm <i>et al.</i> ²²⁰
<p><u>Caractéristiques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Temps de réaction important, limité aux électrophiles iodés aromatiques, - compatibles avec des thiols aromatiques ou aliphatiques. 	<p><u>Caractéristiques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Temps de réaction important, limité aux aromatiques iodés et thiophenols, -catalyse possible grâce à une quantité infime de cuivre.

²¹⁹ Kwong, F.Y.; Buchwald, S.L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3517-3520.

²²⁰ a) Correa, A.; Carril, M.; Bolm, C. *Angew.Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2880-2883. b) Buchwald, S.L.; Bolm, C. *Angew.Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5586-5587.



Il est \u00e0 noter que diff\u00e9rents m\u00e9taux ont donc \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9s afin de former la liaison C-S entre diff\u00e9rents thiols et diff\u00e9rents \u00e9lectrophiles halog\u00e9n\u00e9s. Dans la majorit\u00e9 des cas, les thiols aliphatiques se r\u00e9v\u00e8lent \u00eatre de moins bon partenaires que les d\u00e9riv\u00e9s aromatiques. De plus, la diversit\u00e9 par rapport \u00e0 l'\u00e9lectrophile halog\u00e9n\u00e9 (halog\u00e9nures vinyliques et halog\u00e9noalcynes) n'a pas \u00e9t\u00e9 explor\u00e9e et m\u00e9rite d'\u00eatre \u00e9tudi\u00e9e.

4. Conclusion

En conclusion, nous avons vu \u00e0 travers ces m\u00e9thodes que l'utilisation des motifs thioglycosides dans les couplages de type Buchwald-Hartwig a \u00e9t\u00e9 extr\u00eamement peu abord\u00e9e. En effet une seule \u00e9tude rapporte ce type de couplage avec des thiosucres, cependant le groupement triaz\u00e8ne n\u00e9cessaire au couplage rend la m\u00e9thode limit\u00e9e aux substrats pr\u00e9fonctionnalis\u00e9s.¹⁹⁹ De plus, cette m\u00e9thode utilise une quantit\u00e9 st\u00e9chiom\u00e9trique de cuivre pour pouvoir former correctement la liaison C-S.

²²¹ Wong, Y.-C. ; Jayanth, T. T. ; Cheng, C.-H. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 5613–5616.

²²² Reddy, V. P.; Swapna, K.; Kumar, A. V.; Rao K. R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3189–3191.

²²³ Lai, C.-S. ; Kao, H.-L. ; Wang, Y.-J. ; Lee, C.-F. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4365–4367.

5. Objectifs

Nous souhaitons développer une méthode générale permettant d'introduire un motif de type thioglycoside sur un électrophile halogéné *via* une réaction de type Buchwald-Hartwig (Schéma 119). Nous évaluerons l'influence de la nature des thioglycosides (thiogluucose, thiogalactose, thioribose,...) mais aussi sa configuration anomérique (α ou β) sur la réactivité. Il sera aussi examiné le champ d'application de la méthode et sa compatibilité vis-à-vis de divers groupement fonctionnels, en vue de l'appliquer à la synthèse de molécules complexes et/ou bioactives.

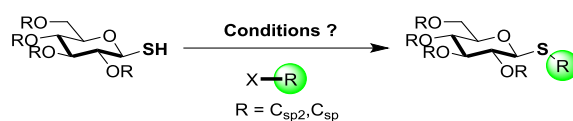
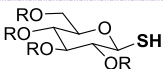
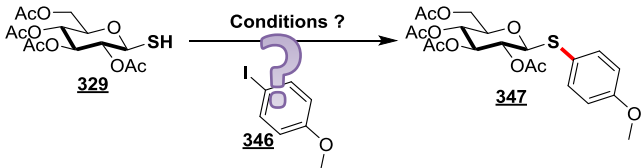
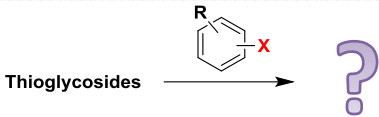
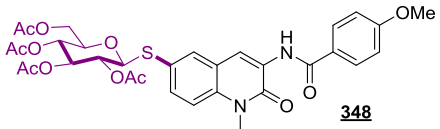


Schéma 119 : Stratégie envisagée

IV. Couplage de Buchwald-Hartwig entre des thioglycosides et des aryles halogénés.

1. Objectifs/ Rationnel

Dans ce chapitre, nous aborderons :

1.	les méthodes de synthèse des motifs thioglycosides de départ,	
2.	la mise au point des conditions de couplage entre le 1-β-D-thioglucopyranose tétra-acétylés et le 4-iodoanisole,	
3.	le champ d'applications de la méthode,	
4.	l'application de la méthode à des molécules complexes.	

1. Synthèse des matières premières

La synthèse des thioglycosides de départ est bien décrite dans la littérature. Diverses méthodes ont été utilisées en fonction du thioglycoside envisagé. Une stratégie en trois étapes²²⁴ nous a permis l'obtention des 1-thio- β -D-glucopyranose **329**, 1-thio- β -D-galactose **351**, 1-thio- β -D-ribose **353** et 1-thio- β -D-cellobiose **352** avec de très bons rendements sur trois étapes (Schéma 120).

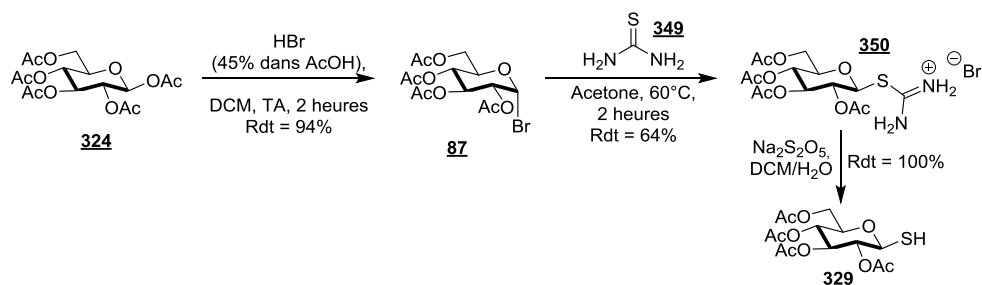


Schéma 120 : Synthèse de β -thioglycoside grâce à la thiourée

Tableau 13 : Matières premières et rendements obtenus

329	351	352	353
60%	65%	55%	45% ^a

^aprocédure en un pot depuis le peracétylribose

Les produits intermédiaires permettant d'accéder au thioribose **353** n'étant pas stables, il a donc été synthétisé selon une procédure en un seul pot à partir du peracétylribose.

Afin d'obtenir les dérivés α - et β -thiobenzylglucoses (Schéma 121), nous avons utilisé une autre méthode de la littérature,²²⁵ reposant sur l'utilisation du réactif de Lawesson et qui a permis d'obtenir les dérivés **355** et **356**. Le mécanisme s'appuie sur le fait que les motifs glycosides **354** sont en équilibre avec leurs formes aldéhydiques **354'** qui peuvent donc ensuite être soufrés par le réactif de Lawesson et se refermer ensuite. Grâce à cette méthode, il a été possible d'obtenir les dérivés α et β dans un ratio 2 pour 1, respectivement. Ces isomères ont ensuite été séparés par chromatographie.

²²⁴ Floyd, N., Vijayakrishnan, B.; Koeppe, J. R.; Davis, B. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7798–7802.

²²⁵ Bernardes, G. J. L. ; Gamblin, D. P. ; Davis, B. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4007–4011.

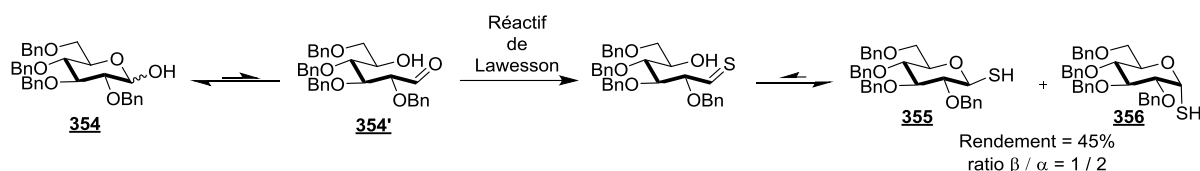


Schéma 121 : Synthèse des thioglycosides benzylés

2. Mise au point des conditions de couplage

Après avoir synthétisé les thiosucres de départ, nous avons étudié le couplage de ces substrats avec les halogénures d'aryles et d'hétéroaryles. Pour ce faire, nous avons choisi la réaction modèle représentée sur le Schéma 122. Elle fait intervenir le couplage du 1-thio- β -D-glucopyranose peracétylé **329** avec le 4-iodoanisole **346**.

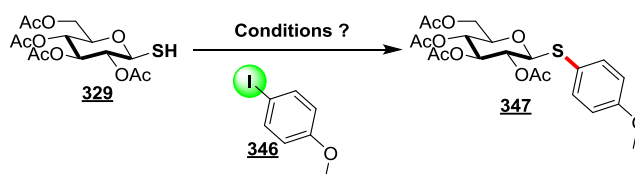


Schéma 122 : Réaction modèle envisagée

La catalyse par le cuivre ayant échoué, nous avons exploré une catalyse par le palladium. En utilisant les conditions décrites au laboratoire,⁹³ le produit de couplage **347** a été obtenu pour la première fois entre le 1-thio- β -D-glucopyranose **329** sur le 4-iodoanisole **346** avec un rendement acceptable de 66% (Schéma 123).

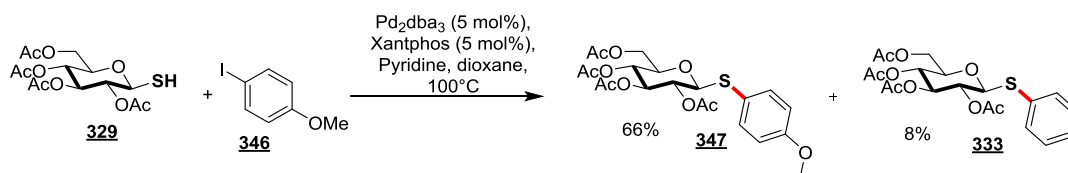


Schéma 123 : Premier essai positif au palladium

Lors de ce couplage, nous avons isolé un produit secondaire **333** résultant d'un transfert du groupe phényle du ligand sur le 1-thio- β -D-glucopyranose peracétylé **329**. Ce type de transfert n'est

pas nouveau et avait été rapporté dans la littérature²²⁶. Ce produit se formerait par insertion du palladium(II) dans la liaison carbone-phosphore formant un intermédiaire palladium(IV) **B** (Schéma 124). Celui-ci subirait ensuite une élimination réductrice en palladium(II) pour former, après échange du groupement aryle l'intermédiaire PhPdX **C**. Après addition du nucléophile et élimination réductrice il est ainsi formé le produit secondaire **E** **333**.²²⁷

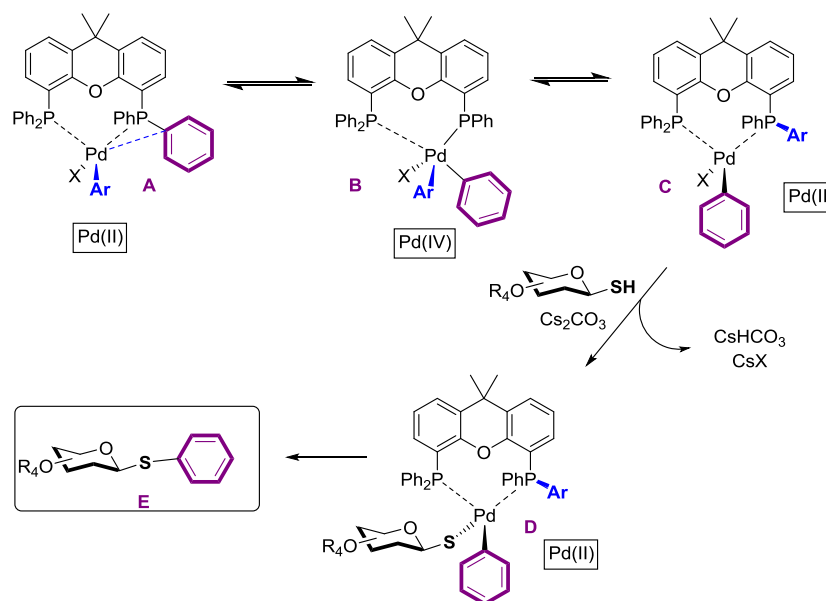


Schéma 124 : Formation du produit secondaire

Différents essais ont ensuite été menés afin d'améliorer le processus de couplage entre **329** et **346** tout en limitant la formation du produit secondaire qui rend les purifications difficiles (Tableau 14).

²²⁶ a) Kong, K.-C.; Cheng, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6313–6315. b) Messaoudi, S. ; Brion, J.-D. ; Alami, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1496–1499.

²²⁷ (a) Kong K.-C., Cheng C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6313–6315. (b) Pellegatti L., Vedrenne E., Leger J.-M., Jarry C., Routier S. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 604–608.

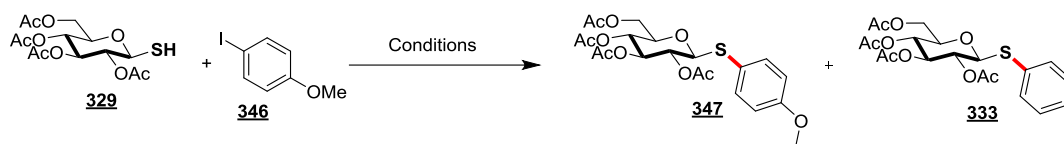


Tableau 14 : Méthodologie

Essais	"Pd"	Ligand	Base	Conv. (%)	Ratio 347/333	Rendement isolé 347 (%)
1	Pd ₂ dba ₃ (5 mol%)	Xantphos (5 mol%)	Pyridine	100	75/25	55
2	Pd(OAc) ₂ (10 mol%)	Xantphos (5 mol%)	Cs ₂ CO ₃	100	92:08	66
3	Pd(OAc) ₂ (10 mol%)	Xantphos (5 mol%)	K ₂ CO ₃	100	89:11	63
4	Pd(OAc) ₂ (10 mol%)	Xantphos (5 mol%)	<i>i</i> Pr ₂ NH	100	100:0	98
5	Pd(OAc) ₂ (5 mol%)	Xantphos (2.5 mol%)	<i>i</i> Pr ₂ NH	100	100:0	98
6	Pd(OAc) ₂ (5 mol%)	Xantphos (2.5 mol%)	<i>i</i> Pr ₂ NEt	100	100:0	98
7	Pd(OAc) ₂ (5 mol%)	Xantphos (2.5 mol%)	Et ₃ N	100	100:0	99
8	Pd(OAc) ₂ (5 mol%)	Dpephos (2.5 mol%)	Et ₃ N	52	-	-
9	Pd(OAc) ₂ (5 mol%)	Dppp (2.5 mol%)	Et ₃ N	0	-	-
10	Pd(OAc) ₂ (5 mol%)	Xphos (2.5 mol%)	Et ₃ N	0	-	-
11	Pd(OAc) ₂ (5 mol%)	Xantphos (5 mol%)	Et ₃ N	100	100:0	83
12	Pd(OAc) ₂ (5 mol%)	Xantphos (2.5 mol%)	Et ₃ N	100	100:0	99
13	Pd(OAc) ₂ (3 mol%)	Xantphos (1.5 mol%)	Et ₃ N	100	100:0	97
14	Pd(OAc) ₂ (1 mol%)	Xantphos (0.5 mol%)	Et ₃ N	100	100:0	72

Au cours de cette étude, nous avons remarqué que les bases minérales favorisent la formation du produit secondaire **333**, contrairement aux bases organiques qui permettent de s'affranchir de celui-ci. La triéthylamine s'est révélée être la meilleure des bases organiques (essai **6**). De plus, nous avons noté que le Xantphos est le ligand de choix permettant une conversion totale avec un rendement quantitatif (essai **12**). Dans ces conditions, il faut remarquer que cet excellent résultat est obtenu avec un ratio entre le Pd(OAc)₂ et le ligand Xantphos de 2 :1 ce qui est inhabituel. Les ratios 1:1 et 1 :2 conduisant à des rendements moins importants (essai **11**). Enfin, la charge catalytique peut être diminuée jusqu'à 3 mol%/1.5 mol% ; Pd/L sans perte de rendement. Un essai à 1 mol%/0.5 mol% induit une diminution significative du rendement à 72%.

Une fois le système catalytique déterminé, nous avons exploré son efficacité en l'appliquant à divers électrophiles diversement fonctionnalisés ainsi qu'à divers thiosucres préparés préalablement.²²⁸

²²⁸ Brachet, E.; Brion, J.-D.; Messaoudi, S.; Alami, M.; *Adv. Synth. Catal.* **2013** 355, 477-490

3. Champ d'application de la méthode

3.1. Electrophiles aromatiques

Dans un premier temps, nous avons évalué la généralité de nos conditions opératoires en faisant varier la nature des partenaires électrophiles. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 15.

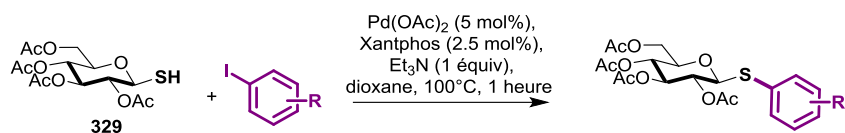
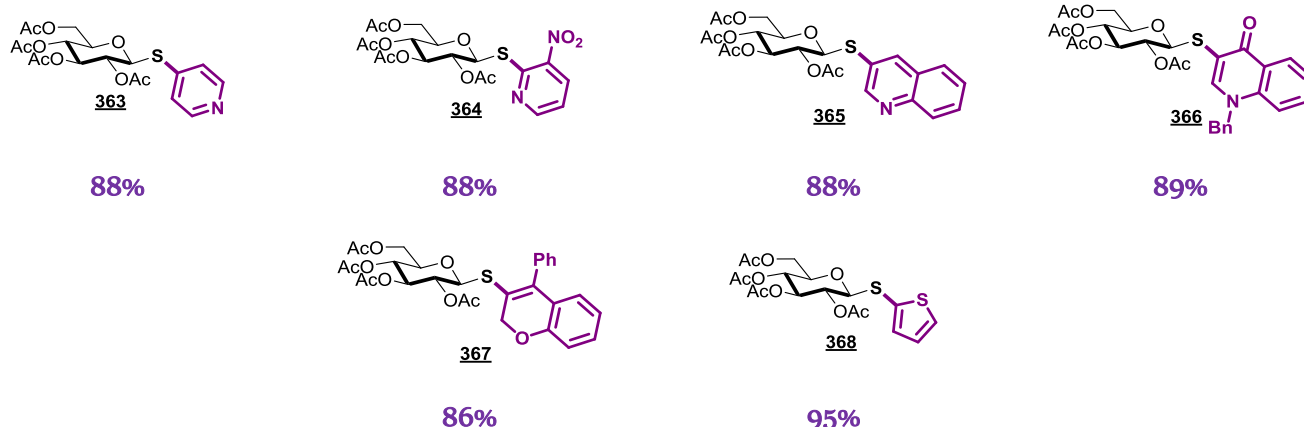


Tableau 15 : Exemplification à divers électrophiles

Groupements électro-donneurs			
 347 99%	 348 90%	 349 98%	 350 91%
 351 99%	 352 98%	 353 84%	 354 84%
Groupements électro-attracteurs			
 355 86%	 356 95%	 357 98%	 358 72%
 359 87%	 360 90%	 361 96%	 362 61%

Hétérocycles



Rendements isolés après chromatographie sur gel de silice

Nos conditions peuvent être appliquées à des aryles iodés possédant différentes substitutions en ortho, meta ou para tout en maintenant un parfait contrôle de la configuration β -anomérique. Le couplage est compatible avec des fonctions très sensibles telles que les fonctions : aldéhydes **355**, cétones **356**, esters **361** et imines **360**.

Comme illustré dans le Tableau 15, le couplage du 1- β -D-thioglucopyranose(OAc)₄ fonctionne très bien avec des aryles halogénés possédant des fonctions hydroxyles **352** ou amine libres **351** sans avoir recours à des étapes supplémentaires de protection/déprotection. Le résultat obtenu avec le composé **354** montre que le couplage est parfaitement chimiosélectif de la liaison C-I *versus* C-Br. Cette dernière reste intacte et peut être fonctionnalisée par la suite.

Il est à noter que la fonction N-tosylhydrazone **359** est également bien tolérée dans nos conditions de couplage et peut être utilisée ultérieurement dans des couplages metallo-catalysés (réaction de Barluenga) pour accéder à une plus grande diversité moléculaire.²²⁹

Enfin, différents hétérocycles peuvent aussi être utilisés comme le noyau pyridine, quinoléine, thiophène et chromène que l'on retrouve souvent dans des molécules d'intérêt biologique.

²²⁹ a) Barluenga, J.; Moriel, P.; Valdès, C.; Aznar, F.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 5587-5590. b) Brachet, E.; Hamze, A.; Peyrat, J.-F.; Brion, J.-D.; Alami, M.; *Org. Lett.* **2010**, 12, 4042-4045. c) Roche, M.; Hamze, A.; Provot, O.; Brion, J.-D.; Alami, M. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 445-454.

3.2. Partenaires nucléophiles : thioglycosides

Le Tableau 16 réunit les résultats obtenus avec les autres dérivés thioglycosides synthétisés.

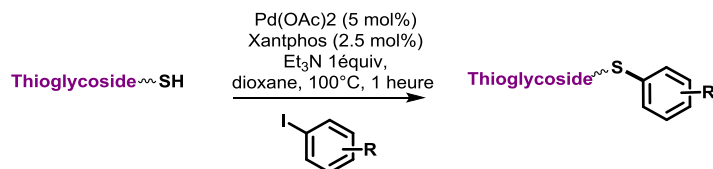
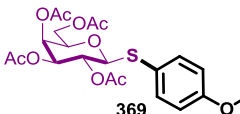
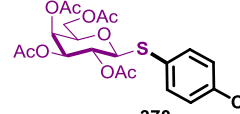
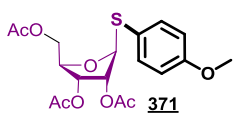
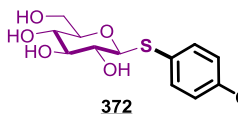
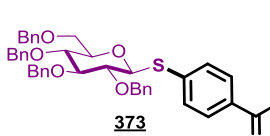
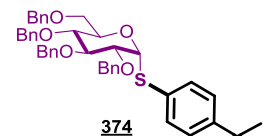
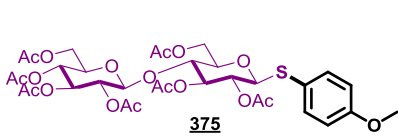


Tableau 16: Application à d'autres thioglycosides

 <p>369</p> <p>99%</p>	 <p>370</p> <p>90%</p>	 <p>371</p> <p>76%</p>	 <p>372</p> <p>66%</p>
 <p>373</p> <p>66%</p>	 <p>374</p> <p>81%</p>	 <p>375</p> <p>75%</p>	

Nous constatons que les conditions optimales sont générales, elles ont été appliquées à différents thioglycosides comme le galactose **369** et le ribose **371**. Il est à noter que le groupement protecteur des hydroxyles sous forme d'acétate n'a pas un rôle déterminant sur le couplage puisque les thioglycosides protégés par des fonctions benzyles **373** et **374** peuvent aussi être utilisés dans ces conditions avec succès. De plus la réaction est parfaitement stéréosélective et le couplage est possible aussi bien avec un thioglycoside de configuration α ou β . Pour repousser les limites de cette réaction, nous avons réalisé le couplage du 4-iodoanisole **346** avec un disaccharide : le cellobiose. Le produit de couplage **375** est obtenu avec un bon rendement et une parfaite conservation des configurations anomériques β *S*-glycosidique ainsi que la 1-4 β *O*-glycosidique. Il est important de noter que le 1- β -D-thioglucofuranose totalement déprotégé est aussi couplé avec un rendement de 66% (produit **372**) évitant ainsi les étapes de protection/déprotection si l'on souhaite fonctionnaliser directement une aglycone en dernière étape de la synthèse.

3.3. Electrophiles alcènes/alcynes

Nous avons voulu étendre cette méthode à des électrophiles très peu ou pas utilisés dans le cadre de la formation de la liaison C-S. Il est donc intéressant d'évaluer la réactivité des thioglycosides vis-à-vis des halogénures vinyliques mais également acétyléniques.²³⁰

Les conditions développées auparavant avec des halogénures d'aryles se sont révélées très efficaces pour les halogéno alcènes et alcynes comme le montre les tableaux suivants (Tableau 17):

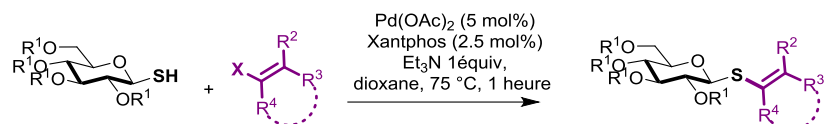
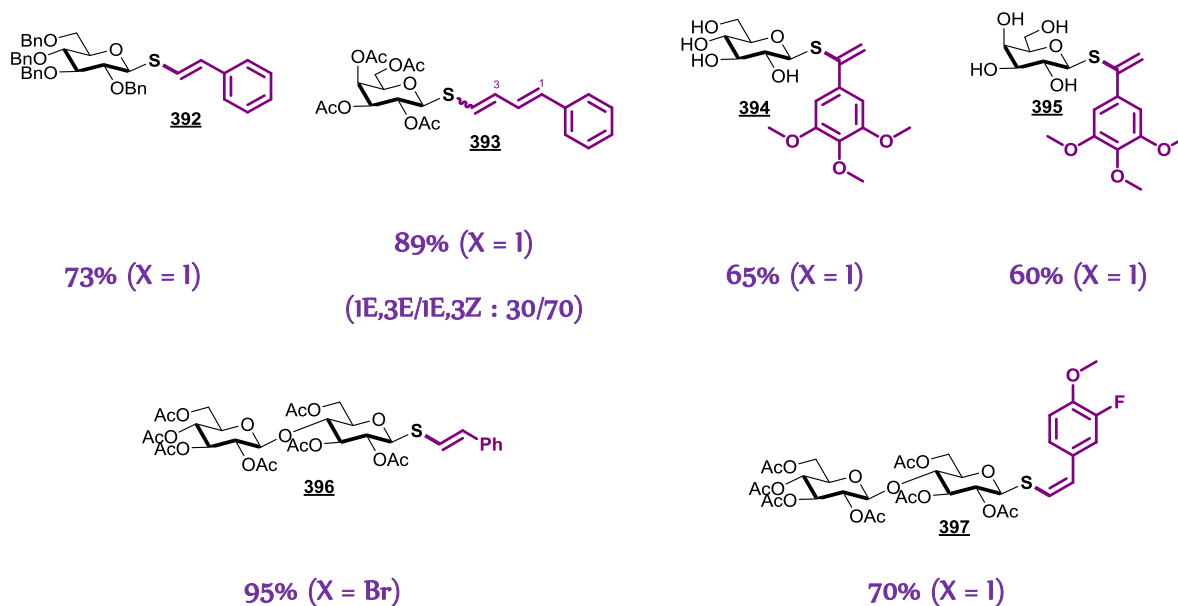


Tableau 17 : Exemplification à des alcényles halogénés

 376	 377	 378	 379
94% (X = I)	75% (X = Br)	65% (X = Br)	73% (X = I)
 380	 381	 382	 383
97% (X = I) (E/Z : 25/75)	82% (X = I)	90% (X = I)	0% (X = Br)
 384	 385	 386	 387
80% (X = I)	65% (X = I)	95% (X = I)	68% (X = I)
 388	 389	 390	 391
76% (X = I)	84% (X = I) (1E,3E/1E,3Z : 30/70)	95% (X = I)	76% (X = I)

²³⁰ Brachet, E.; Brion, J.-D.; Alami, M.; Messaoudi, S. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2627-2636.



La réaction est stéréosélective et chimiosélective ; la stéréochimie de la double liaison est totalement conservée au cours du couplage. Il est à noter que le β -bromostyrène de configuration *Z* ne peut pas être couplé dans ces conditions **383** alors que son isomère *E* **379** réagit facilement et conduit au produit de couplage avec un rendement de 73%. Contrairement aux bromostyrènes, leurs analogues iodés sont plus réactifs comme le montre par exemple le composé **382** issu du couplage de l'iodostyrène de configuration *Z* avec le 1- β -D-thioglucopyranose péracétylé. Il est à noter qu'il est possible de coupler un diène iodé avec un bon rendement tout en maintenant intact la stéréochimie des doubles liaisons. Enfin, il a été également possible de coupler le 1- β -D-thioglucopyranose péracétylé ainsi que le 1- β -D-thiogalactopyranose totalement déprotégés sur l' α -iodotriméthoxystyrène donnant les produits **394** et **395** avec des bons rendements.

La création de la liaison C(sp)-S à partir de bromoalcynes n'a jamais été évaluée, il était donc intéressant d'étudier la faisabilité de cette réaction avec des nucléophiles de type thioglycoside (Tableau 18).

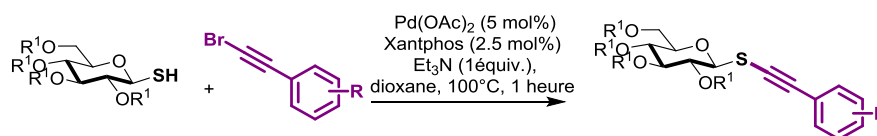


Tableau 18 : Exemplification à des alcynyles bromés

<p>398</p> <p>45%</p>	<p>399</p> <p>93%</p>	<p>400</p> <p>68%</p>
<p>401</p> <p>50%</p>	<p>402</p> <p>65%</p>	

Les résultats du Tableau 18 montrent que les bromoalcynes sont également de bons partenaires de couplage fournissant les produits de couplages attendus avec des rendements acceptables. Il est en effet possible d'utiliser des alcynes bromés possédant des groupements électroattracteurs ou donneurs sur le noyau aromatique.

3.4. Applications

Cette nouvelle méthode, nous a permis de réaliser une synthèse originale de deux composés retrouvés dans la littérature à savoir le **MUS-CB 405**²³¹ et **408**²³².

Le composé MUS-CB a pu être synthétisé avec un rendement de 65% sur deux étapes au lieu de 43% selon le procédé de la littérature (Schéma 125). L'étape clé de notre méthode est le couplage de la 7-iodocoumarine **403** avec le thiocellobiose **352** fournissant le composé **404** avec un rendement de 87%. Il est à noter que cette méthode est convergente et permet une plus grande diversité structurale

²³¹ Barr, B. K. ;Holewinski, R. J. *Biochemistry* **2002**, 41, 4447-4452.

²³² Kato, E. ; Nagano, H. ; Yamamura, S. ; Ueda, M. *Tetrahedron* **2003**, 59, 5909-5917.

vis-à-vis du noyau coumarine halogéné. Celui-ci facilement accessible par une méthode MCR développée au sein du laboratoire.⁹²

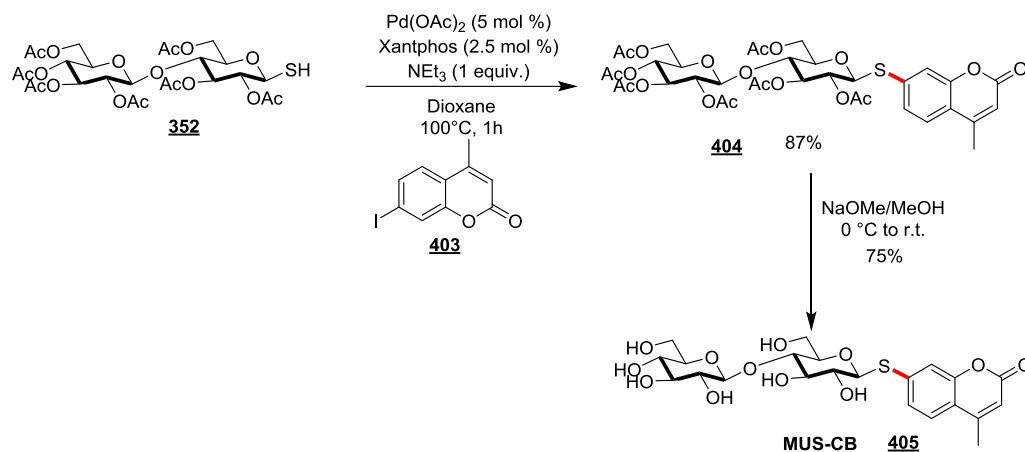


Schéma 125 : Synthèse du MUS-CB

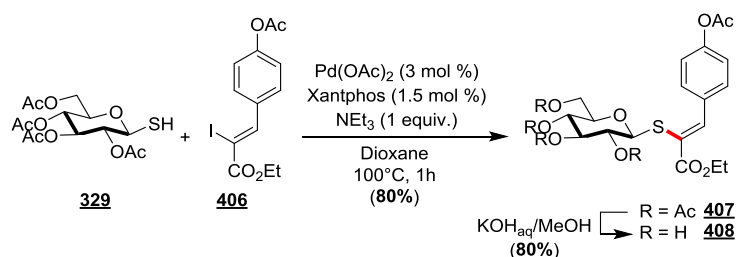


Schéma 126 : Synthèse de l'inhibiteur d'ouverture de feuille

De la même manière, le composé **408** a été obtenu avec un bon rendement aussi en deux étapes (Schéma 126). Il est à noter que ce composé est obtenu dans la littérature par glycosylation électrophile entraînant la formation d'un mélange de produit α/β qu'il est nécessaire de séparer par la suite. Nos conditions s'avèrent totalement sélectives fournissant exclusivement le dérivé **407** de configuration β .

Enfin, notre but initial était d'introduire le motif thiosucre sur le 6BrCaQ afin d'accéder à des analogues hydrosolubles et biologiquement plus actifs (Schéma 127). Dans ce contexte, le couplage de 6-ICaQ **22** avec le 1- β -D-thioglucofuranose péricétylé dans nos conditions optimales a permis d'isoler le produit 6-ThiOseCaQ **348** avec un excellent rendement de 90%. Une application a aussi été réalisée sur des dérivés de la phenstatine **410** et isocombretastatine **409**, ce dernier est un antivasculaire puissant développé au laboratoire.

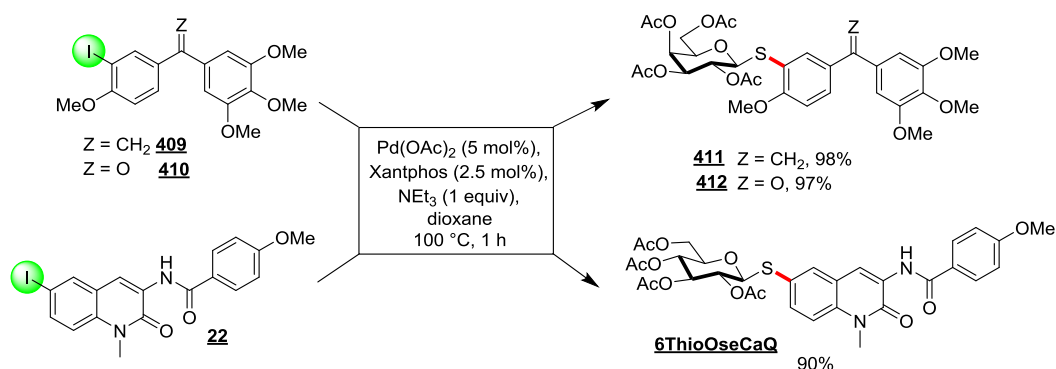


Schéma 127 : Insertion de 1-β-D-thioglucopyranose péracétylé sur trois molécules déjà fonctionnalisées

3.5. Conclusion

Ainsi cette méthode offre une excellente diversité fonctionnelle et est applicable sur différents thioglycosides (Schéma 128).

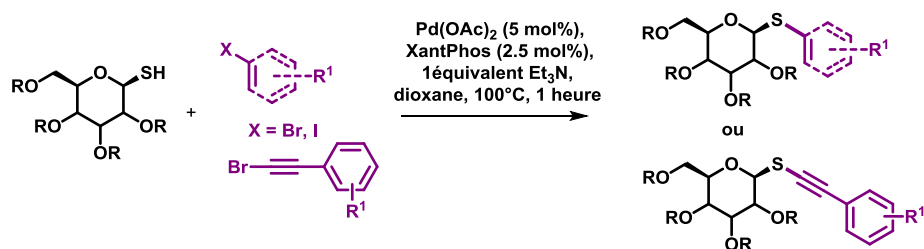


Schéma 128 : Conditions et produits accessibles

Cependant, des limitations subsistent, notamment l'utilisation de thioglycosides totalement déprotégés. En effet, peu de thioglycosides²⁰² se révèlent utilisables dans ces conditions probablement dû à leurs instabilités, imposant une étape supplémentaire de protection/déprotection pour accéder aux analogues bioactifs. Il serait donc intéressant d'examiner s'il est possible de développer une méthode générale permettant le couplage de thioglycosides totalement déprotégés. Ceci fera l'objet de la dernière partie de ce chapitre.

V. Création de la liaison C-S nickello-catalysée

1. Objectifs

L'examen de la littérature a montré qu'aucune méthode ne rapporte l'introduction directe de thioglycosides totalement déprotégés sur des aglycones (hétéro)aromatiques.

Afin d'apporter notre contribution dans ce domaine, nous avons émis l'hypothèse que la clé de la réussite de ce couplage serait un système catalytique permettant d'effectuer la réaction à température ambiante. Souvent les couplages pallado-catalysés de Buchwald-Hartwig nécessitent des températures entre 50°C et 130°C, aussi avons-nous recherché d'autres métaux de transition capable de catalyser ce type de couplage à température ambiante.

Une publication très récente décrivant l'utilisation du nickel pour créer des liaisons C-S entre des thiols aliphatiques et des aromatiques halogénés a particulièrement retenu notre attention (Schéma 129).

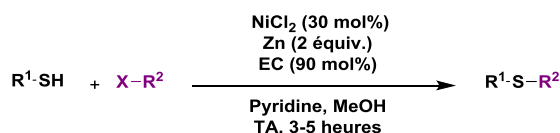


Schéma 129 : Création de la liaison C-S à température ambiante

L'originalité de ce couplage réside dans le fait que celui-ci se déroule à température ambiante, contrairement aux méthodes décrites conduisant ainsi aux produits désirés avec de bons rendements. Nous avons donc décidé d'explorer la catalyse au nickel dans notre couplage de thiosucres déprotégés avec des aryles halogénés. Le défi à relever implique :

- *- un système catalytique fiable avec une large tolérance aux groupements fonctionnels,*
-
- *- un couplage stéréosélectif (α/β) avec une large gamme de thiosucres déprotégés,*
-
- *- une procédure à température ambiante pour une application à des composés sensibles et fragile à température élevée,*
-
- *- une méthode applicable à l'échelle du gramme pour des applications industrielles éventuellement.*

2. Mise au point des conditions

Afin d'évaluer la faisabilité de ce couplage, nous avons choisi un modèle d'étude sur lequel nous avons examiné l'influence de tous les paramètres de la réaction (catalyseur, base, solvant, ...) Dans un premier essai, nous avons réalisé le couplage dans les conditions de Peng *et al.* en utilisant du NiCl₂ (30 mol%), bipyridine (90 mol%), Zn (2 équiv.) dans un mélange pyridine/MeOH à température ambiante (Schéma 130).²¹⁸

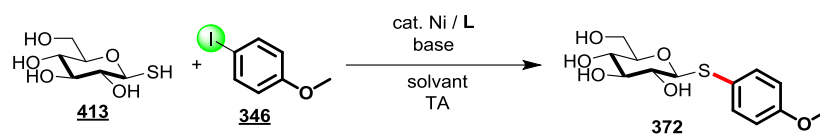


Schéma 130 : Modèle pour la catalyse au Nickel

A notre grande surprise, ces conditions nous ont permis d'isoler après quatre heures de réaction 50% du produit de couplage (Tableau 19). Encouragé par ces résultats préliminaires, nous avons poursuivi l'optimisation des conditions. Le NiCl₂.dme est la meilleure source de nickel pour cette réaction et permet d'éviter l'utilisation d'un ligand externe (essai 5). En effet, la source de nickel est déjà pré-complexée au diméthoxyéthane, considéré ici comme étant le ligand de la réaction. Avec ce catalyseur, nous avons obtenu le produit de couplage avec un rendement quantitatif (essai 5). La poursuite de l'étude ne nous a pas permis de trouver un meilleur solvant que le MeOH, la réaction dans l'EtOH ou dans l'eau induit une chute considérable des rendements (essai 8).

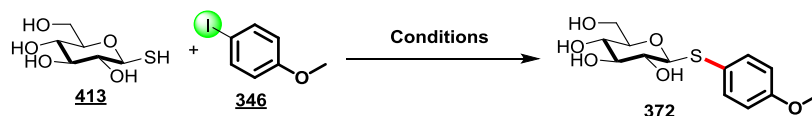


Tableau 19 : Méthodologie

Essais	Équiv. 413	Équiv. 346	"Ni" (30mol%)	Ligand	Base	Solvant	Conv(%)	Rdt 372 (%) ^a
1	1,5	1	NiCl ₂	Bipy	Pyridine	MeOH	95	50
2	1,5	1	NiBr ₂	Bipy	Pyridine	MeOH	0	
3	1,5	1	NiCl ₂ .dme	Bipy	Pyridine	MeOH	95	55
4	1	1,5	NiCl ₂ .dme	Bipy	Pyridine	MeOH	95	78
5	1	1,5	NiCl ₂ .dme	-	Pyridine	MeOH	100	99
6	1	1,5	NiCl ₂ .dme	-	Et ₃ N	MeOH	0	-
7	1	1,5	NiCl ₂ .dme	-	Pyridine	EtOH	75	26
8	1	1,5	NiCl ₂ .dme	-	Pyridine	H ₂ O	75	26

^a Rendement isolé après chromatographie sur gel de silice

Les conditions optimales identifiées font intervenir un équivalent de thiosucre pour 1,5 équivalent de 4-iodoanisole en présence de $\text{NiCl}_2 \cdot \text{dme}$ (30 mol%) dans un mélange pyridine/MeOH.²³³ Nous avons voulu vérifier si ces conditions pouvaient être appliquées à d'autres thioglycosides totalement déprotégés.

3. Champ d'application

Dans un premier temps, les thioglycosides synthétisés dans la partie précédente ont été déprotégés par déacétylation de Zemplén.²³⁴ Le 1- β -D-thioribofuranose, lui, s'est révélé instable pendant la déprotection et n'a donc pas pu être utilisé. D'autres thioglycosides ont été synthétisés, notamment le 1- α -D-thioglucopyranoside **416** (Schéma 131) ainsi que la 1- β -D-thioglucosaminopyranoside **421** (Schéma 132).

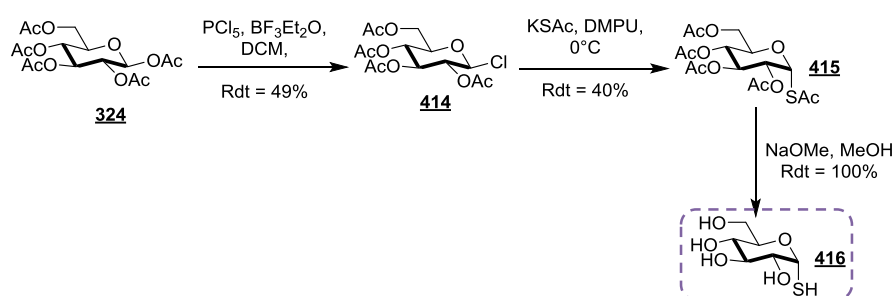


Schéma 131 : Synthèse d' α -thioglucopyranose totalement déprotégée

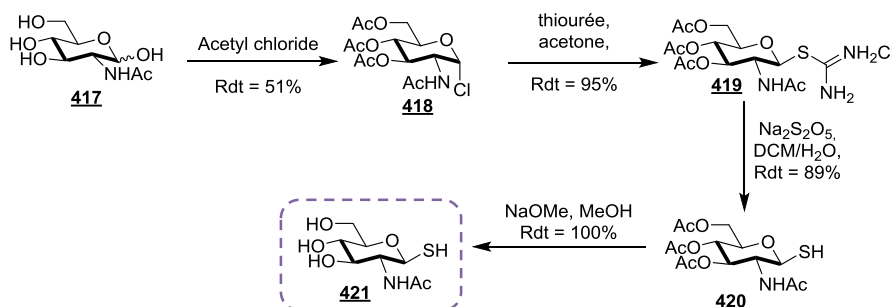


Schéma 132 : Synthèse de 1- β -D-thioglucosaminopyranoside déprotégée

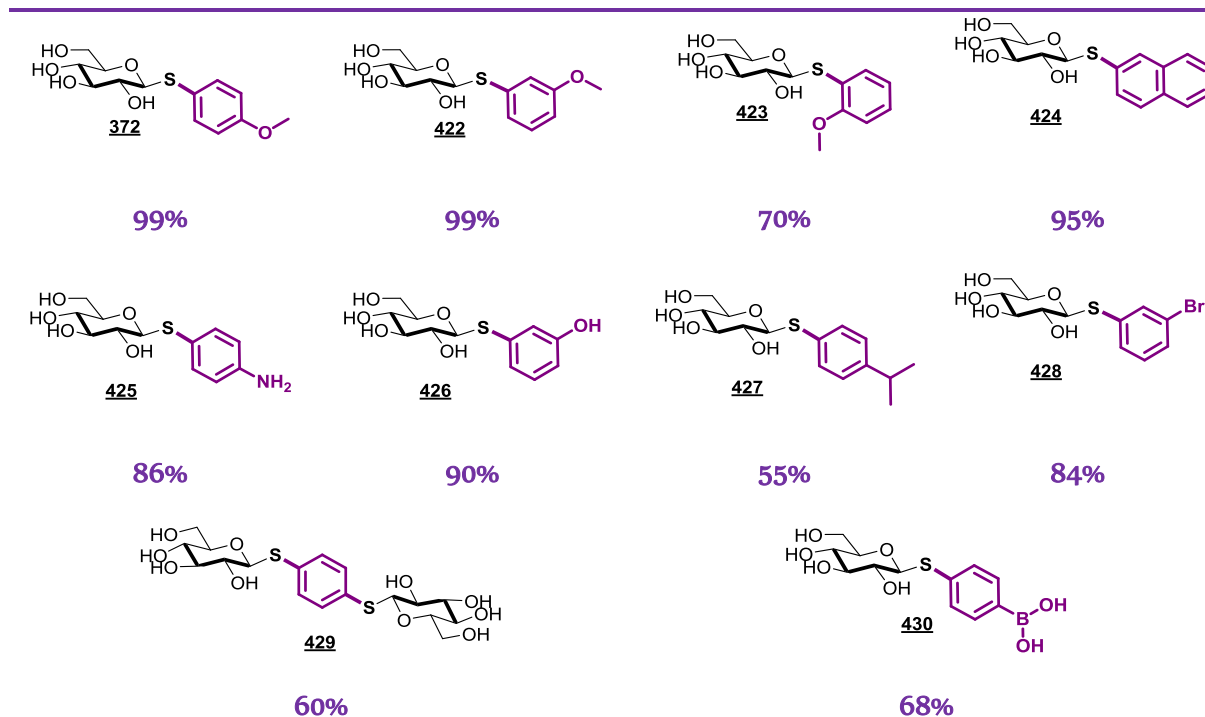
Après avoir préparé les différents thiosucres déprotégés, nous avons examiné le champ d'application de la réaction. Pour cela, le 1- β -D-thioglucopyranose **413** totalement déprotégé a été mis en réaction avec différents aryles halogénés et les résultats obtenus sont récapitulés dans le tableau suivant (Tableau 20).

²³³ Brachet, E.; Brion, J.-D., Alami, M. ; Messaoudi, S. *Chem. Eur. J.* **2013** doi : 10.1002/chem.201302999

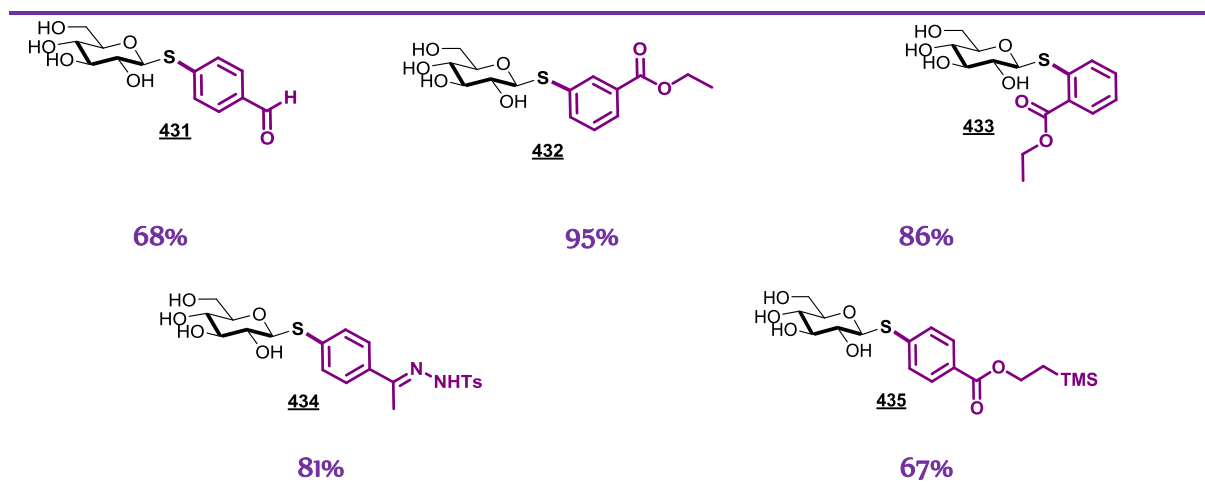
²³⁴ Zemplén, G. ; Kunz, A. *Ber. dtsh. Chem. Ges.* **1924**, 57, 1194–1200.

Tableau 20 : Couplage de thiosucres déprotégés avec des (hétéro)aryles iodés

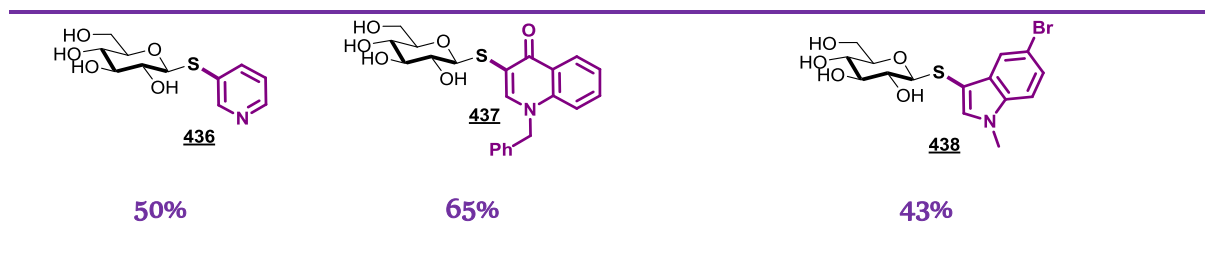
Groupements électro-donneurs



Groupements électro-attracteurs



Hétérocycles



Il est important de signaler que différentes fonctions réactives (OMe **372**, NH₂ **425**, OH **426**, Br **428**, CO₂Et **432**, CHO **431**, NNHTs **434**, ...) sont compatibles dans ces conditions et permettent d'obtenir les produits désirés avec de bons rendements. Par exemple, la fonction acide boronique est est compatible avec les conditions développées et le produit pourrait être engagé par la suite dans un couplage de Suzuki-Miyaura.

De plus, nous avons constaté que différents thioglycosides totalement déprotégés peuvent être introduits par cette méthode (Tableau 21). On peut remarquer que le thioglucopyranose de configuration α est couplé sans conséquence pour la liaison anomérique (composés **445** et **446**).

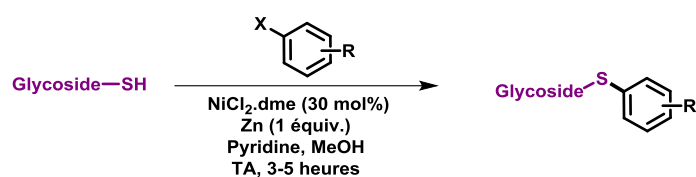


Tableau 21 : Application à d'autres thioglycosides

439	440	441
95%	69%	87%
442	443	444
86%	84%	71%
445	446	347
73%	75%	55%
447	448	
66%	69%	

Enfin pour élargir le champ d'application de cette réaction, nous avons appliqué ces conditions au couplage des thiosucres déprotégés aux halogénures d'alcènes et d'alcynes. Ainsi nous avons obtenu les produits de couplage correspondant avec de bons rendements et un parfait contrôle de la stéréosélectivité (Tableau 22).

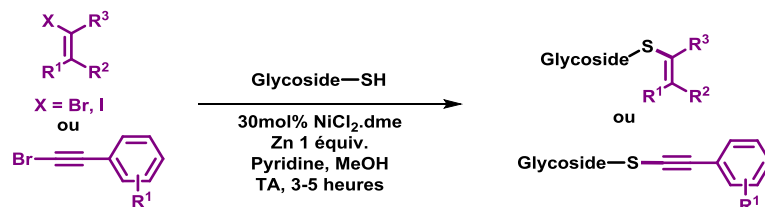


Tableau 22 : Exemplification à des alcènes et alcynes halogénés

 449 67%	 450 68%	 451 87%
 395 65%	 452 75%	 453 55%
 454 66%	 455 77%	 456 45%
 457 61%	 458 70%	 459 61%

4. Application/Conclusion

Pour démontrer l'efficacité et l'utilité de cette méthode, nous l'avons appliquée à la synthèse des molécules d'intérêt biologique telles que : la **phenstatine** (Schéma 133) mais aussi le composé **MUS-CB 405** (Schéma 134). Ces deux molécules ont pu être obtenues en une étape avec des bons rendements démontrant tout l'intérêt de cette méthode.

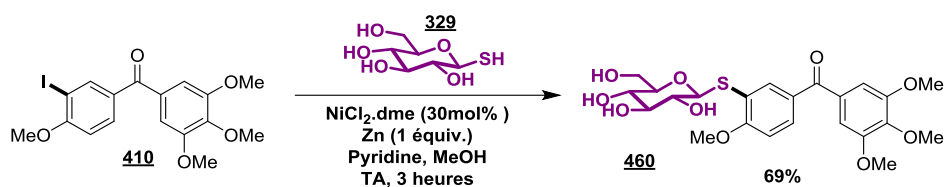


Schéma 133 : Synthèse de la phenstatine thioglycosylée

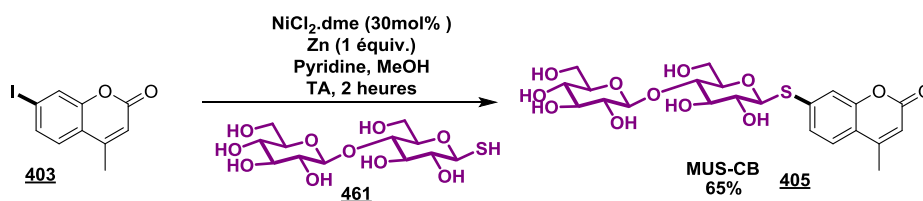


Schéma 134 : Synthèse de MUS-CB en une étape

VI. Conclusion

Dans cette partie, nous nous sommes consacrés à la résolution d'un problème soulevé en chimie médicinale, à savoir, l'introduction d'un motif thioglycoside sur une molécule organique. Dans cette optique, nous avons développé une méthode métallocatalysée inédite permettant l'introduction d'un motif thioglycoside sur une aglycone halogénée (aromatique, hétéroaromatique, vinylique, acétylénique) (Schéma 135). L'application de cette méthode a notamment permis d'accéder à des molécules d'intérêt biologique retrouvées dans la littérature.

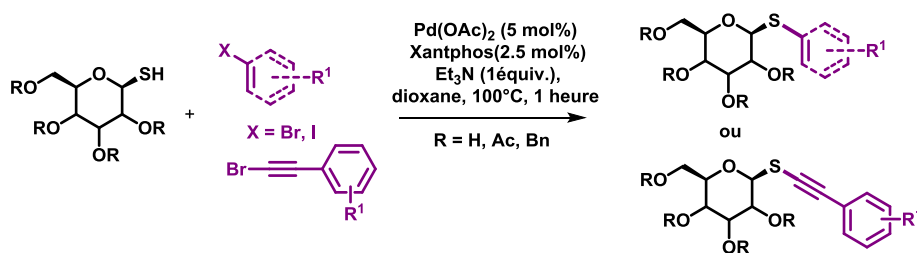


Schéma 135 : Méthode catalysée par le palladium

Bien qu'extrêmement efficace, cette méthode n'est applicable qu'aux thioglycosides totalement protégés. Les motifs glycosides introduits sur un composé biologiquement actif sont ensuite déprotégés (-OH libre) afin de conférer la propriété recherchée à la molécule. Afin de pallier les étapes de protections/déprotections, nous avons développé une méthode séduisante basée sur le couplage de thioglycosides déprotégés avec divers halogénures aromatiques (aryles, hétéroaryles, alcényles, alcynyles) (Schéma 136). Les conditions optimales requièrent à température ambiante l'emploi de nickel comme catalyseur moins onéreux que le palladium.

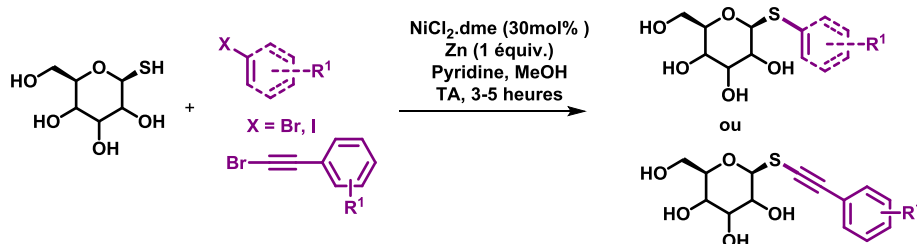


Schéma 136 : Méthode catalysée au Nickel

Ces méthodes ont permis d'ouvrir une nouvelle voie d'accès efficace à des composés glycoconjugués encore peu ou pas décrits. De plus, celles-ci peuvent être appliquées à l'échelle de la dizaine de mmol tout en maintenant le rendement global similaire (environ 80%).

D'un point de vue fondamental peu de méthodes de création de liaisons C-S pallado- ou nickello-catalysées par comparaison à la création de liaison C-N ou C-O sont décrites. Ces deux méthodes permettent donc d'apporter des informations sur la création de la liaison C-S entre des thioglycosides et différentes aglycones halogénées.

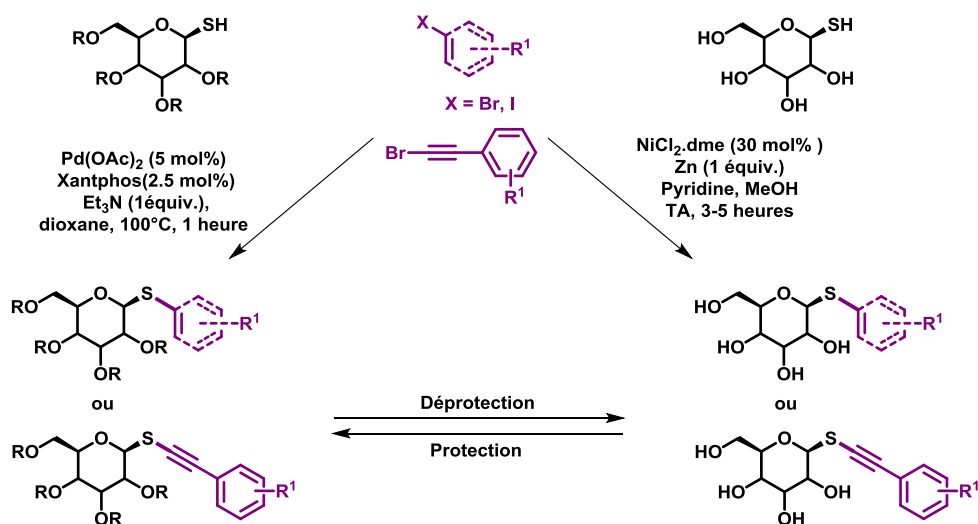


Schéma 137 : Schéma globale des méthodes développées

CONCLUSION GENERALE

La Hsp90 (heat shock protein 90), protéine ubiquitaire, est une cible pertinente dans le traitement anti-cancéreux. Une explosion de travaux de recherche réalisés ces dernières années, concernent la synthèse de nouveaux inhibiteurs spécifiques de ce chaperon, plus actifs, plus stables et présentant moins d'effets indésirables.

Les travaux menés ces dernières années au sein du laboratoire sur la synthèse d'inhibiteurs du domaine C-terminal de la Hsp90 a permis la **découverte du 6BrCaQ**. Ce chef de file présente une activité particulièrement prometteuse sur la Hsp90. Cependant les propriétés physico-chimiques de cette molécule n'étant pas optimales, nous avons souhaité améliorer ses caractéristiques grâce à diverses pharmacomodulations. Le chapitre I permet de définir le contexte de nos recherches en rappelant les propriétés de la cible biologique ainsi que le cheminement entrepris pour obtenir le 6BrCaQ.

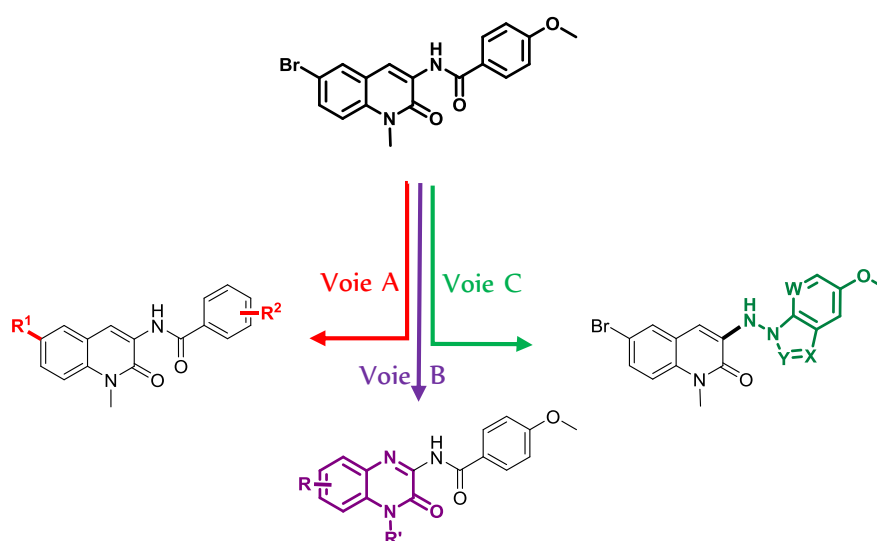
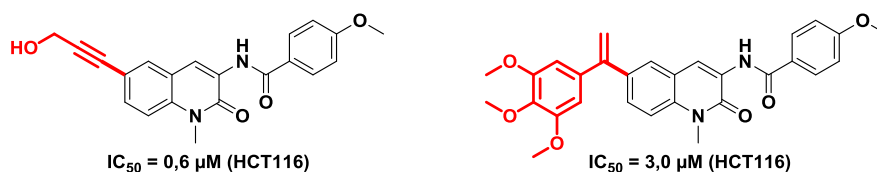


Schéma récapitulatif

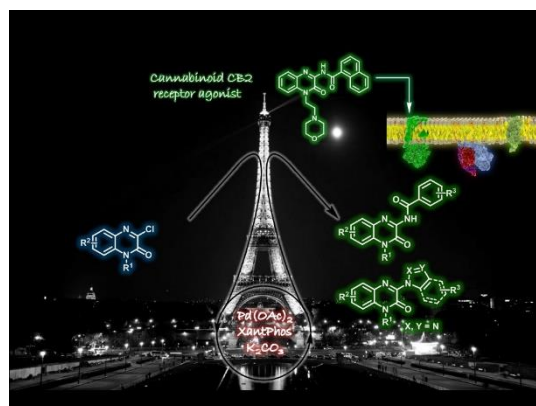
Les chapitres II (**Voie A**), III (**Voie B**) et IV (**Voie C**) ont permis d'entreprendre diverses pharmacomodulations autour du 6BrCaQ.

Le chapitre II (**voie A**, schéma récapitulatif) nous a permis d'en apprendre un peu plus sur les groupements cruciaux nécessaires à l'activité biologique. Les tests biologiques préliminaires obtenus nous ont permis d'identifier deux analogues possédant des activités cytotoxiques prometteuses (3 et 0,6 μM sur HCT116).

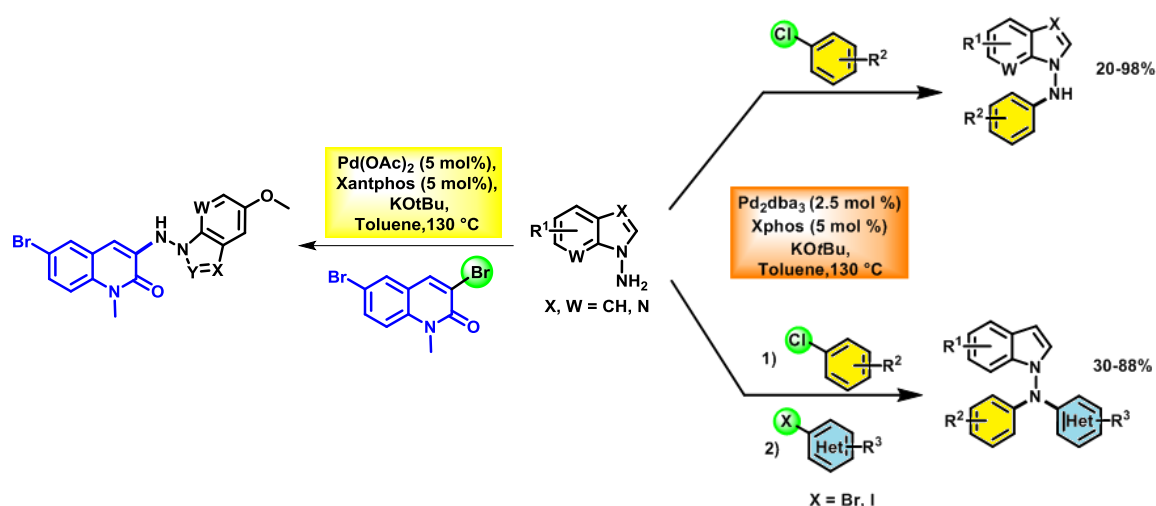


Le chapitre III (**voie B**, schéma récapitulatif) décrit la modification de l'hétérocycle quinolinone du 6BrCaQ en quinoxalinone. Cette partie traite de la synthèse de l'hétérocycle quinoxalinone ainsi que

sa réactivité vis-à-vis de divers nucléophiles azotés. Le couplage de Buchwald-Hartwig étudié permet de construire facilement et rapidement une bibliothèque d'analogues de dérivés 3-amidoquinoxalinones analogues du 6BrCaQ, dont l'activité biologique sera évaluée prochainement.

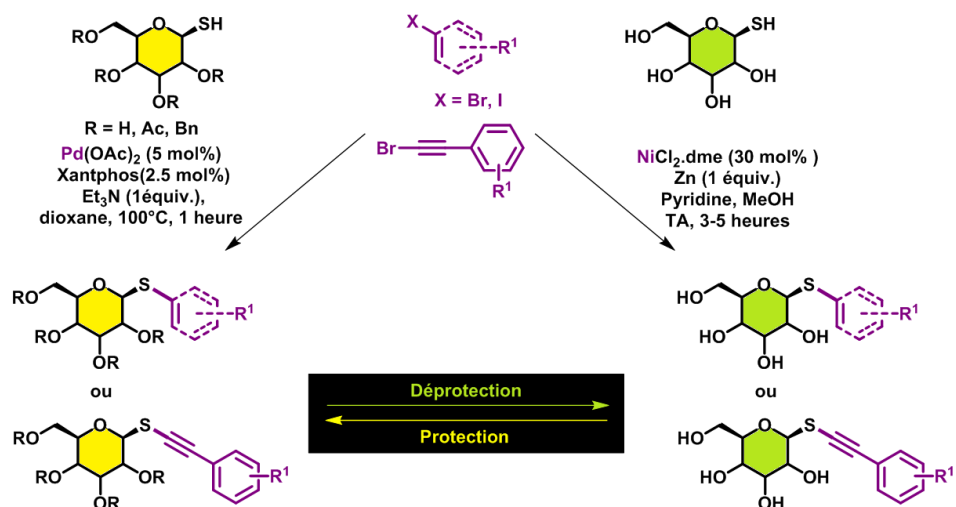


Le chapitre IV (**voie C**, schéma récapitulatif) décrit une autre modification importante du 6BrCaQ, la partie benzamide a été remplacée par un noyau N-aminoazole. La réactivité de motifs originaux de type N-aminoazoles a été évaluée dans le cadre d'un couplage pallado-catalysé de Buchwald-Hartwig avec des dérivés 3-bromoquinoxalinones. Cette étude a conduit efficacement à une troisième famille originale d'analogues du 6BrCaQ qui sera prochainement évaluée sur la Hsp90. La réactivité de motifs N-aminoazoles a aussi été étudié vis-à-vis d'électrophiles aromatiques et à permis d'accéder à une diversité de structures de type N-aminoazoles mono- ou disubstitués.



Le chapitre V concerne la **création de la liaison C-S métallo-catalysée** en série thioglycosides. Deux systèmes catalytiques complémentaires ont été mis au point. **Le premier, pallado-catalysé**, permet d'introduire efficacement des électrophiles fonctionnalisés sur divers thioglycosides protégés. **Le second système, catalysé par le nickel**, permet à température ambiante de coupler divers électrophiles fonctionnalisés sur des thioglycosides totalement déprotégés. Ces deux méthodes complémentaires

permettent d'accéder à une diversité structurale importante et de fonctionnaliser facilement des structures complexes.



Partie Expérimentale

GÉNÉRALITÉS

Caractérisation des produits

Les points de fusion ont été déterminés en tube capillaire sur un appareil Büchi B-540.

Les microanalyses ont été effectuées sur Perkin Elmer 2400 (Série II CHNS/O Analyzer).

Les spectres RMN ont été enregistrés sur des appareils Bruker de type :

- Avance 300, à 300 MHz pour le proton et 75 MHz pour le carbone ;
- Avance 400, à 400 MHz pour le proton et 100 MHz pour le carbone.

Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par référence au solvant. Les constantes de couplage sont exprimées en Hz. La multiplicité des signaux est ainsi notée : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet) et m (multiplet).

Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un appareil Bruker de type Vector 22 transformée de Fourier. La méthode utilisée est le « Golden Gate ». Les fréquences d'absorption sont exprimées en nombre d'ondes (cm^{-1}).

Les spectres de masse ont été enregistrés sur appareil Esquire-LC (Bruker) avec une source de type ESI ou APCI et un analyseur à trappe ionique. Les échantillons ont été introduits en infusion à 7 $\mu\text{l}/\text{min}$ en solution dans CH_2Cl_2 , MeOH ou DMSO selon leurs solubilités.

Présentation de la partie expérimentale

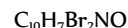
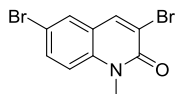
La partie expérimentale de ce manuscrit sera présentée selon le format couramment employé dans les journaux de chimie organique internationaux. Ainsi, le point de fusion (p.f.) sera indiqué comme melting point (m.p.), la résonance magnétique nucléaire RMN ^1H et ^{13}C seront présentés comme ^1H - et ^{13}C -NMR. De plus, les virgules seront remplacées par des points (valeurs des déplacements chimiques) et les points-virgules, par des virgules (exemple : « 8,20 (s, 1H); 7,53 » deviendra « 8.20 (s, 1H), 7.53 »).

En revanche, les modes opératoires seront rédigés en français. Les molécules seront présentées dans leur ordre d'apparition.

Partie expérimentale chapitre 11

Préparation des matières premières :

3,6-dibromo-1-méthylquinolin-2(1H)-one (**20**)



M.W. : 316.98 g.mol⁻¹

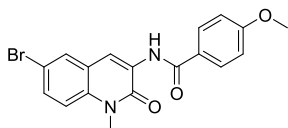
A une solution de 3-bromoquinolénone **19** (0,5 g, 2,10 mmol, 1 eq) dans l'acide acétique (5 mL) est ajoutée une solution de Br₂ (1,27 g, 8,20 mmol, 4 eq) dans 30 mL d'acide acétique. La solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 20 heures. Le précipité blanc formé est filtré, le filtrat est concentré sous vide et ensuite chromatographié sur gel de silice flash. Le produit **20** est obtenu avec un rendement de 72 % (480 mg, 1,51 mmol).

72%, R_f 0.42 (Et₂O); m.p.: 186-188 °C; Solide blanc ;IR (neat): 3050, 1641, 1587, 1553, 1514, 1486, 1454, 1412, 1356, 1315, 1290, 1260, 1213, 1159, 1124, 1091, 1059, 1002, 946, 910, 896, 810, 796, 755, 742, 647, 619, 592, 561; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.20 (s, 1H), 7.78 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.65 (dd, 1H, J₁ = 9.0, J₂ = 2.4 Hz), 7.4 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 3.63 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 157.0 (CO), 139.6, 138.1, 133.3, 129.9, 121.5, 117.8, 117.3, 114.3, 31.0; MS (ESI⁺) m/z: 338.0 ([M+Na]⁺, ⁷⁹Br), 340.0 ([M+Na]⁺, ⁸¹Br);

Couplages d'Ullmann : amidation de la dibromoquinolénone

Dans un réacteur sec et sous atmosphère inerte est ajouté la dibromoquinolénone **20** (1 eq), le cuivre métallique (10% eq), la diméthyléthylènediamine DMEDA (20% eq), le 4-méthoxybenzamide **21** (1,2 eq), le K₂CO₃ (1,5 mol) et le toluène (1 mL). Après avoir scellé le tube, le milieu réactionnel est chauffé à 100°C pendant le temps indiqué. Le mélange est filtré sur celite lavé par du dichlorométhane et de l'acétate d'éthyle. Enfin, le brut est concentré sous vide et le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

N-(6-bromo-1-méthyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoléin-3-yl)-4-méthoxybenzamide : 6BrCaQ (**15**)



M.W. : 387.23 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir de la 3-bromoquinoléin-3-one **20** (50 mg, 0,16 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **15** est obtenu avec un rendement de 44 % (27 mg, 0,07 mmol).

R_f 0.60 (CH₂Cl₂); Solide blanc ; m.p.: 191-193 °C; IR (neat): 3343, 1631, 1619, 1526, 1505, 1461, 1425, 1359, 1334, 1250, 1218, 1173, 1029, 874, 838, 800, 596, 564; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.31 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.91 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.47 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.55 (dd, 1H, J₁ = 8.9, J₂ = 2.2 Hz), 7.22 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 6.98 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 3.88 (s, 3H), 3.80 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.4 (CO), 162.9, 157.9 (CO), 134.4, 131.1, 130.6, 129.2 (2CH), 128.8, 126.2, 122.9, 118.6, 116.1, 115.6, 114.1 (2CH), 55.5 (OCH₃), 30.5 (CH₃); MS (ESI⁺) m/z: 409.0 ([M+Na]⁺, ⁷⁹Br), 411.0 ([M+Na]⁺, ⁸¹Br).

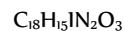
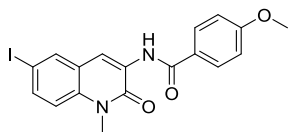
Insertion d'un halogène en position 6:

Protocole :

Dans un tube scellé sec et sous atmosphère inerte sont introduits du CuI (10 mol %), de la trans-N,N'-diméthyl-1,2-cyclohexanediamine (20 mol%) le 6BrCaQ **15** (1 eq), le NaI (2 eq) dans le 1,4-dioxane (1,5 mL). Après avoir scellé le tube, le milieu réactionnel est chauffé à 110°C pendant 24 heures. Le brut est filtré sur celite, lavé avec du dichlorométhane et de

l'acétate d'éthyle. Enfin, le brut est concentré sous vide et le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

N-(6-iodo-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-4-methoxybenzamide (22**)**



M.W. : 434,23g.mol⁻¹

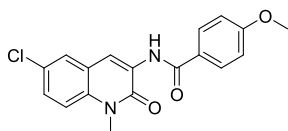
La réaction est effectuée à partir du 6BrCaQ **15** (50 mg, 0,13 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **22** est obtenu avec un rendement de 53 %.

Yield 53 % (28mg), Rf = 0.60 (DCM), White-yellow solid, m.p. : 200-202°C; **IR** (neat): 3430, 3312, 3140, 3100, 2299, 2214, 2187, 2054, 1958, 1610, 1540, 1256, 1215, 1145, 1033; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.32 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.74 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 165.40 (C), 163.12 (C), 157.45 (C), 140.15 (C), 131.16 (2CH), 130.12 (C), 128.49 (C), 127.90 (CH), 127.32 (CH), 124.21 (C), 120.98 (C), 117.86 (CH), 113.21 (CH), 111.32 (2CH), 57.56 (CH₃), 32.61 (CH₃); **MS**(APCI positive, m/z, %) : 435 ([M+H]⁺, 100);

Protocole :

Dans un tube scellé sec et sous atmosphère inerte sont introduits du Cu₂O (10 mol %), l'acide pipécolinique (20 mol%) le 6BrCaQ (1 eq), le chlorure de tétraméthyle ammonium (2 eq) dans l'EtOH (1,5 mL). Après avoir scellé le tube, le milieu réactionnel est chauffé à 110°C pendant 24 heures. Le brut est filtré sur celite, lavé avec du dichlorométhane et de l'acétate d'éthyle. Enfin, le brut est concentré sous vide et le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

N-(6-chloro-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-4-methoxybenzamide (23**)**



M.W. : 342,78g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 6BrCaQ **15** (50 mg, 0,13 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **23** est obtenu avec un rendement de 23 %.

Yield 23 % (28mg), Rf = 0.60 (DCM), White-yellow solid, m.p. : 186-188°C; **IR** (neat): 3412, 3322, 3299, 3246, 2287, 2199, 2180, 2020, 1956, 1540, 1458, 1246, 1213, 1196, 1033; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.33 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 165.59 (C), 163.03 (C), 158.09 (C), 134.15 (C), 129.33 (2CH), 129.05 (C), 128.80 (C), 128.56 (CH), 127.71 (CH), 126.38 (C), 122.61 (C), 118.89 (CH), 115.47 (CH), 114.22 (2CH), 55.66 (CH₃), 30.70 (CH₃); **MS**(APCI positive, m/z, %) : 343 ([M+H]⁺, 100);

Protocole :

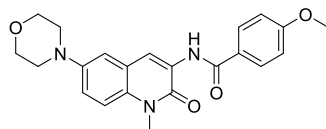
Dans un tube scellé sec et sous atmosphère inerte sont introduits le 6BrCaQ **15** (1 eq), le pinacolborane (1.5 éq.), PdCl₂dppf (10 mol%), KOAc (3 eq.), dans du 1,4-dioxane (2mL). Après avoir scellé le tube, le milieu réactionnel est chauffé à 110°C pendant 4 heures. Le brut est filtré sur celite, lavé avec du dichlorométhane et de l'acétate d'éthyle. Enfin, le brut est concentré sous vide et le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

Insertion de motifs azotés en position 6 :

Dans un tube scellé sec et sous atmosphère inerte sont introduits du Pd(OAc)₂ (10% mol), Xantphos (10% mol), le 6BrCaQ **15** (1 eq), le nucléophile azoté (1,2 eq), le Cs₂CO₃ (2 eq) et le 1,4-dioxane (2 mL). Après avoir scellé le tube, le

milieu réactionnel est chauffé à 100°C pendant 10 heures. Le brut est filtré sur celite, lavé avec du dichlorométhane et de l'acétate d'éthyle. Enfin, le brut est concentré sous vide et le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

4-methoxy-N-(1-methyl-6-morpholino-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)benzamide (40)



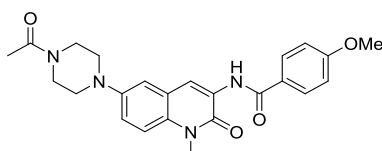
$C_{22}H_{23}N_3O_4$

M.W. : 393,44g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 6BrCaQ **15** (50 mg, 0,13 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **40** est obtenu avec un rendement de 75 %.

Yield 75 % (60mg), White-yellow solid, m.p. : 115-117°C, Rf = 0.21 (5/5 Cyclohexane/EtOAc) ;IR (neat): 3440, 3406, 3322, 3301, 2254, 2193, 2166, 2027, 1929, 1554, 1523, 1288, 1245, 1180. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.36 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.97 – 3.88 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.27 – 3.14 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.53 (C), 162.90 (C), 157.82 (C), 147.42 (C), 129.98 (C), 129.29 (2CH), 128.43 (C), 126.70 (C), 122.16 (C), 120.11 (CH), 118.51 (CH), 114.96 (CH), 114.16 (2CH), 113.89 (CH), 67.02 (CH₂), 55.63 (CH₃), 49.99 (CH₂), 30.46 (CH₃); MS(APCI positive, m/z, %) : 394 ([M+H]⁺, 100);

N-(6-(4-acetyl)piperazin-1-yl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-4-methoxybenzamide (38)



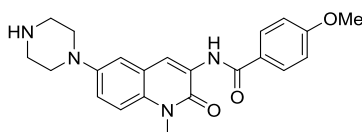
$C_{24}H_{26}N_4O_4$

M.W. : 434,50g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 6BrCaQ **15** (50 mg, 0,13 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **38** est obtenu avec un rendement de 68 %.

Yield 68 % (69mg), White-yellow solid, m.p. : 131-133°C, Rf = 0.65 (90/10 DCM/MeOH) ;IR (neat): 3402, 3358, 3318, 2279, 2146, 2120, 2012, 1903, 1560, 1459, 1242, 1211, 1033; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.34 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.79 (m, 2H), 3.71 – 3.60 (m, 2H), 3.29 – 3.12 (m, 4H), 2.15 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.13 (C), 165.49 (C), 162.90 (C), 157.80 (C), 146.99 (C), 130.26 (C), 129.26 (2CH), 128.47 (C), 126.61 (C), 122.11 (C), 119.93 (CH), 119.40 (CH), 115.03 (CH), 114.76 (CH), 114.14 (2CH), 55.61 (CH₃), 50.22 (CH₂), 50.07 (CH₂), 46.31 (CH₂), 41.46 (CH₂), 30.45 (CH₃), 21.46 (CH₃); MS(APCI positive, m/z, %) : 435.5 ([M+H]⁺, 100);

4-methoxy-N-(1-methyl-2-oxo-6-(piperazin-1-yl)-1,2-dihydroquinolin-3-yl)benzamide (39)



$C_{22}H_{24}N_4O_3$

M.W. : 392,46g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 6BrCaQ **15** (50 mg, 0,13 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **39** est obtenu avec un rendement de 51 %.

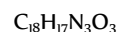
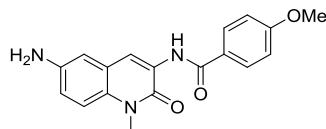
Yield 51 % (60mg), White-yellow solid, m.p. : 157-159°C, Rf = 0.55 (90/10 DCM/MeOH) ;IR (neat): 3380, 3324, 3301, 2268, 2298, 2164, 2089, 1888, 1578, 1478, 1236, 1206, 1033; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.29 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 6.90 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.10 (m, 4H), 3.02 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.65 (C), 165.44 (C), 159.06 (C), 148.54 (C), 133.12 (C), 129.29 (2CH), 127.97 (C), 126.76 (C), 122.43 (C), 118.56 (CH), 118.40 (CH), 116.07 (CH), 114.95 (CH), 111.67 (2CH), 55.76 (CH₃), 50.01 (CH₂), 49.23 (CH₂), 46.45 (CH₂), 42.54 (CH₂), 30.35 (CH₃); MS(APCI positive, m/z, %) : 394.5 ([M+H]⁺, 100);

Protocole :

Dans un tube scellé sec et sous atmosphère inerte sont introduits du Cu (20 mol %), de l'acide pipecolinique (60 mol%), de l'acide ascorbique (40 mol%), le 6BrCaQ **15** (1 eq), le NaN₃ (2 eq) dans l'EtOH (1,5 mL). Après avoir scellé le

tube, le milieu réactionnel est chauffé à 100°C pendant 24 heures. Le brut est filtré sur celite, lavé avec du dichlorométhane et de l'acétate d'éthyle. Enfin, le brut est concentré sous vide et le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

N-(6-amino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-4-methoxybenzamide (41)



M.W. : 323,35g.mol⁻¹

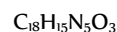
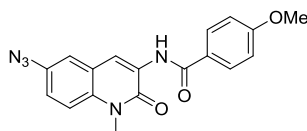
La réaction est effectuée à partir du 6BrCaQ **15** (50 mg, 0,13 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **41** est obtenu avec un rendement de 35 %.

Yield 35 % (15mg), White-yellow solid, m.p. : 186-188°C, Rf = 0.30 (4/6 Cyclohexane/AcOEt) ; **IR** (neat): 3405, 3366, 3315, 3240, 2275, 2202, 2164, 2076, 1929, 1533, 1446, 1287, 1224, 1210, 1180, 1033; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.38 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.94 – 6.82 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.79 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 165.52 (C), 162.85 (C), 157.63 (C), 142.26 (C), 129.27 (2CH), 129.13 (C), 128.38 (C), 126.70 (C), 122.45 (C), 119.66, 117.58 (CH), 115.09 (CH), 114.14 (2CH), 112.81 (CH), 55.63 (CH₃), 30.46 (CH₃); **MS**(APCI positive, m/z, %) : 324 ([M+H]⁺, 100).

Protocole :

Dans un ballon sec et sous atmosphère inerte sont introduits à 0°C le 6-NH₂CaQ **41** dans 1mL d'une solution de HCl à 17,5%. A cette même température est introduit délicatement le nitrite de sodium NaNO₂ (2eq.). Après 30 minutes, le NaN₃ (2 eq) est ajouté petit à petit au milieu. La solution est laissée revenir doucement à température ambiante. Le brut est ensuite filtré sur celite, lavé avec du dichlorométhane et de l'acétate d'éthyle. Enfin, le brut est concentré sous vide et le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

N-(6-azido-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-4-methoxybenzamide(42)



M.W. : 349,35g.mol⁻¹

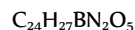
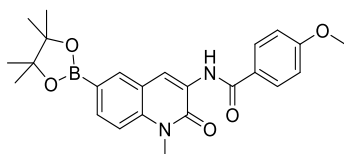
La réaction est effectuée à partir du 6-NH₂CaQ **41** (50 mg, 0,13 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **42** est obtenu avec un rendement de 58 %.

Yield 58 % (30mg), White-yellow solid, m.p. : 184-186°C, Rf = 0.69 (5/5 cyclohexane/AcOEt) ; **IR** (neat): 3446, 3407, 3372, 3329, 3308, 3196, 3027, 2357, 2196, 2173, 2157, 2148, 2117, 2056, 1963, 1638, 1603, 1509, 1491, 1439, 693; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.34 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.83 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 165.59 (C), 163.04 (C), 158.01 (C), 135.49 (C), 133.00 (C), 129.34 (2CH), 129.12 (C), 126.46 (C), 122.60 (C), 119.79 (CH), 119.07 (CH), 117.76 (CH), 115.62 (CH), 114.23 (CH) (2CH), 55.66 (CH₃), 30.70 (CH₃); **MS**(APCI positive, m/z, %) : 350 ([M+H]⁺, 100).

Protocole :

Dans un tube scellé sec et sous atmosphère inerte sont introduits le 6BrCaQ **15** (1 eq), le pinacolborane (1.5 éq.), PdCl₂dppf (10 mol%), KOAc (3 eq.), dans du 1,4-dioxane (2mL). Après avoir scellé le tube, le milieu réactionnel est chauffé à 110°C pendant 4 heures. Le brut est filtré sur celite, lavé avec du dichlorométhane et de l'acétate d'éthyle. Enfin, le brut est concentré sous vide et le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

4-methoxy-N-(1-methyl-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2-dihydroquinolin-3-yl)benzamide (26)



M.W. : 434,30g.mol⁻¹

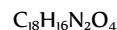
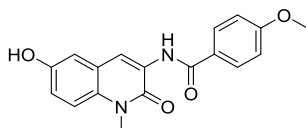
La réaction est effectuée à partir du 6BrCaQ **15** (50 mg, 0,13 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **26** est obtenu avec un rendement de 45%.

Yield 45 % (30mg), White-yellow solid, m.p. : 256-258°C, Rf = 0.8 (6/4 cyclohexane/AcOEt) ; **IR (neat)**: 3197, 3130, 3096, 3006, 2486, 2430, 2375, 2256, 2193, 1630, 1612, 1576, 1485, 1254, 1033; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.29 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.91 (m, 3H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 1.38 (s, 12H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 165.47 (C), 163.13 (C), 159.06 (C), 136.18 (C), 134.34 (CH), 132.97 (CH), 128.42 (2CH), 127.21 (C), 126.65 (C), 124.45 (C), 120.56 (C), 116.27 (C), 115.46 (3CH), 79.59 (2C), 56.13 (CH₃), 29.81 (CH₃), 25.70 (4CH₃); **MS**(APCI positive, m/z, %) : 435 ([M+H]⁺, 100);

Protocole :

Dans un tube scellé sec sont introduits le 6-BpinCaQ (**26**) (1 eq), le CuSO₄ (10% éq.), Phenanthroline (20 mol%), KOH (3 eq.), dans de l'eau (2mL). Après avoir scellé le tube, le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures. Le brut est extrait par de l'acétate d'éthyle puis lavé par brine puis MgSO₄. le brut est concentré sous vide et le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

N-(6-hydroxy-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-4-methoxybenzamide (46)



M.W. : 324,34g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du produit **26** (50 mg, 0,13 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **46** est obtenu avec un rendement de 45%.

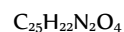
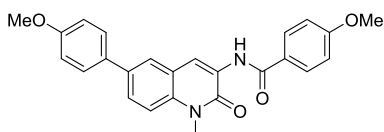
Yield 30 % (30mg), White-yellow solid, m.p. : 261-263°C, Rf = 0.5 (5/5 cyclohexane/AcOEt) ; **IR (neat)**: 3202, 3153, 3076, 2941, 2487, 2367, 2346, 2214, 2178, 1662, 1653, 1563, 1446, 1276, 1033; **¹H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 9.55 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.93 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.13-7.03 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO) δ 163.90 (C), 156.10 (C), 152.97 (2C), 129.04 (2CH), 128.80 (C), 128.71 (C), 128.50 (C), 121.21 (C), 119.49 (CH), 117.69 (CH), 115.88 (CH), 114.17 (2CH), 112.10 (CH), 55.49 (CH₃), 30.14 (CH₃); **MS**(APCI positive, m/z, %) : 325 ([M+H]⁺, 100);

Insertion de motifs carbonés en position 6 :

Protocole :

Dans un tube scellé sec et sous atmosphère inerte sont introduits du PdCl₂dppf (5 mol %), le 6BrCaQ **15** (1 eq), l'acide boronique (1,5 eq), le K₂CO₃ (3 eq) et un mélange 1,4-dioxane/eau (2 mL/0,22mL). Après avoir scellé le tube, le milieu réactionnel est chauffé à 100°C pendant 4 heures. Le brut est filtré sur celite, lavé avec du dichlorométhane et de l'acétate d'éthyle. Enfin, le brut est concentré sous vide et le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

4-methoxy-N-(6-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)benzamide (48)

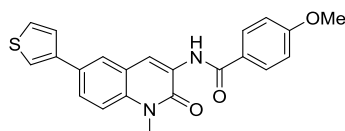


M.W. : 414,46g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 6BrCaQ **15** (50 mg, 0,13 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **48** est obtenu avec un rendement de 69 %.

Yield 69 % (45mg), White-yellow solid, m.p. : 157-159°C, Rf = 0.30 (6/4 Cyclohexane/AcOEt) ;IR (neat): 3312, 3246, 2354, 2260, 2154, 2076, 1940, 1602, 1543, 1232, 1210, 1118, 1078, 1032; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.32 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.01 (C), 164.67 (C), 159.98 (C), 159.46 (C), 158.93 (C), 133.28 (C), 132.54 (C), 131.45 (2CH), 130.76 (2CH), 127.97 (C), 125.93 (C), 123.45 (C), 120.65 (CH), 119.76 (CH), 116.27 (CH), 114.64 (2CH), 113.98 (2CH), 113.07 (CH), 55.61 (CH₃), 31.33 (CH₃), 23.23 (CH₃); MS(APCI positive, m/z, %) : 415 ([M+H]⁺, 100).

4-methoxy-N-(1-methyl-2-oxo-6-(thiophen-3-yl)-1,2-dihydroquinolin-3-yl)benzamide (50)



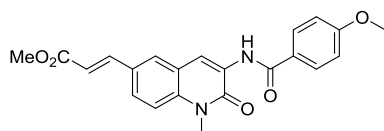
C₂₂H₁₈N₂O₃S

M.W. : 390,46g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 6BrCaQ **15** (50 mg, 0,13 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **50** est obtenu avec un rendement de 90 %.

Yield 90 % (55mg), White-yellow solid, m.p. : 169-171°C, Rf = 0.28 (6/4 cyclohexane/AcOEt) ;IR (neat): 3345, 3300, 3210, 2259, 2148, 2140, 2051, 1928, 1545, 1504, 1430, 1222, 1214, 1033; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.34 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.54 (C), 162.92 (C), 158.22 (C), 141.11 (C), 134.75 (C), 131.13 (C), 129.30 (2CH), 128.40 (C), 127.01 (CH), 126.77 (CH), 126.56 (C), 126.24 (CH), 126.02 (CH), 121.68 (C), 120.42 (CH), 120.21 (CH), 114.55 (CH), 114.16 (2CH), 55.64 (CH₃), 30.57 (CH₃); MS(APCI positive, m/z, %) : 391 ([M+H]⁺, 100);

methyl (E)-3-(3-(4-methoxybenzamido)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl)acrylate (52)



C₂₂H₂₀N₂O₅

M.W. : 392,41g.mol⁻¹

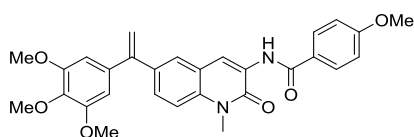
La réaction est effectuée à partir du 6-ICaQ **22** (50 mg, 0,13 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **52** est obtenu avec un rendement de 15%.

Yield 15 % (10mg), White-yellow solid, m.p. : 247-249°C, Rf = 0.43 (6/4 cyclohexane/AcOEt) ;IR (neat): 3299, 3254, 3197, 3123, 2453, 2410, 2307, 2224, 2189, 1646, 1624, 1534, 1442, 1236, 1033; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.25 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.70-7.54 (m, 3H), 7.33 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.40 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.21 (C), 166.03 (C), 164.21 (C), 157.65 (C), 141.63 (2CH), 133.03 (CH), 131.87 (CH), 129.78 (2CH), 129.13 (2CH), 128.13 (C), 125.67 (C), 118.94 (C), 117.65 (C), 115.90 (2CH), 114.96 (2CH), 55.56 (CH₃), 55.01 (CH₃), 31.42 (CH₃); MS(APCI positive, m/z, %) : 393 ([M+H]⁺, 100).

Protocole :

Dans un tube scellé sec et sous atmosphère inerte sont introduits le 6BrCaQ **15** (1 eq), la tosylhydrazone (1,2éq.), du PdCl₂ACN₂ (10 mol%), du diphenylphosphinopropane (20 mol %), du Cs₂CO₃ (3 éq.) dans du 1,4-dioxane (2 mL). Après avoir scellé le tube, le milieu réactionnel est chauffé à 100°C pendant 3 heures. Le brut est filtré sur celite, lavé avec du dichlorométhane et de l'acétate d'éthyle. Enfin, le brut est concentré sous vide et le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

4-methoxy-N-(1-methyl-2-oxo-6-(1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)vinyl)-1,2-dihydroquinolin-3-yl)benzamide (54)



C₂₉H₂₈N₂O₆

M.W. : 500,55g.mol⁻¹

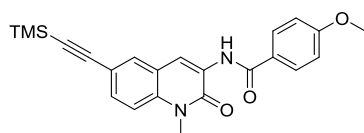
La réaction est effectuée à partir du 6BrCaQ **15** (50 mg, 0,13 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **54** est obtenu avec un rendement de 69%.

Yield 69 % (40mg), White-yellow solid, m.p. : 135-137°C, Rf = 0.50 (5/5 cyclohexane/AcOEt) ; **IR (neat)**: 3432, 3410, 3317, 3202, 2298, 2246, 2199, 2026, 1939, 1536, 1457, 1297, 1242, 1214, 1033; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.32 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.55 (s, 2H), 5.50 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 6H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 165.36 (C), 162.80 (C), 158.19 (C), 153.02 (2C), 148.93 (C), 136.89 (C), 136.26 (C), 135.20 (C), 129.13 (2CH), 128.50 (CH), 128.17 (C), 128.11 (CH), 126.42 (C), 121.04 (C), 120.17 (CH), 114.12 (C), 114.03 (2CH), 113.79 (CH), 105.71 (2CH), 60.93 (CH₃), 56.17 (2CH₃), 55.48 (CH₃), 30.44 (CH₃); **MS**(APCI positive, m/z, %) : 523 ([M+Na]⁺, 100);

Protocole :

Dans un tube scellé sec et sous atmosphère inerte sont introduits le 6-ICaQ **22** (1 eq), le triméthyle-silylacétylène (5 équ.), PdCl₂(PPh₃)₂ (10 mol%), PPh₃ (2 eq.), du CuI (10 mol%) dans un mélange diéthylamine/DMF (1,5mL/0,5mL). Après avoir scellé le tube, le milieu réactionnel est chauffé à 120°C sous irradiation micro-onde pendant 4 heures. Le brut est filtré sur celite, lavé avec du dichlorométhane et de l'acétate d'éthyle. Enfin, le brut est concentré sous vide et le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

4-methoxy-N-(1-methyl-2-oxo-6-((trimethylsilyl)ethynyl)-1,2-dihydroquinolin-3-yl)benzamide (**57**)



C₂₃H₂₄N₂O₃Si

M.W. : 404,54g.mol⁻¹

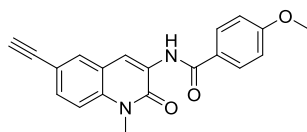
La réaction est effectuée à partir du 6-ICaQ **22** (50 mg, 0,13 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **57** est obtenu avec un rendement de 66%.

Yield 66 % (40mg), White-yellow solid, m.p. : 205-207°C, Rf = 0.85 (5/5 cyclohexane/AcOEt) ; **IR (neat)**: 3332, 3299, 3261, 3207, 2298, 2280, 2269, 2146, 2095, 1682, 1532, 1457, 1239, 1218, 1033; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.28 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.38 – 7.22 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 0.28 (s, 9H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 165.50 (C), 162.96 (C), 158.29 (C), 135.41 (C), 133.76 (CH), 131.95 (CH), 129.29 (2CH), 128.95 (CH), 128.62 (C), 126.51 (C), 121.23 (C), 119.52 (CH), 118.22 (C), 114.18 (2CH), 104.17 (C), 94.70 (C), 55.62 (CH₃), 30.59 (CH₃), 0.12 (3CH₃); **MS**(APCI positive, m/z, %) : 405 ([M+H]⁺, 100);

Protocole :

Dans un tube scellé sec et sous atmosphère inerte sont introduits le 6-TMSCaQ **57** (1 eq) et le TBAF (1,5 équ.) dans 5 mL de THF. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante jusqu'à disparition du produit de départ par CCM. La solution est évaporée puis le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

N-(6-ethynyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-4-methoxybenzamide (**58**)



C₂₀H₁₆N₂O₃

M.W. : 332,36g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du composé **57** (50 mg, 0,13 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **58** est obtenu avec un rendement de 15%.

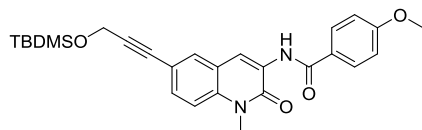
Yield 15 % (10mg), White-yellow solid, m.p. : 210-212°C, Rf = 0.50 (5/5 cyclohexane/AcOEt) ; **IR (neat)**: 3343, 3313, 3245, 3213, 2501, 2354, 2290, 2176, 2122, 1651, 1648, 1453, 1297, 1259, 1033; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.30 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.11 (s, 1H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 165.53 (C), 163.00 (C), 158.31 (C), 135.64 (C), 132.40 (CH), 131.98 (CH), 129.30 (2CH), 128.72 (C), 126.46 (C), 121.30 (C), 119.43 (C), 117.15 (C), 114.20 (3CH), 77.59 (C), 55.63 (CH₃), 30.61 (CH₃); **MS**(APCI positive, m/z, %) : 333 ([M+H]⁺, 100);

Protocole :

Dans un tube scellé sec et sous atmosphère inerte sont introduits le 6-ICaQ **22** (1 eq), l'alcool propargylique protégé par un groupement TBDMS (5 équ.), PdCl₂(PPh₃)₂ (10 mol%), PPh₃ (2 eq.), du CuI (10 mol%) dans un mélange diéthylamine/DMF (1,5mL/0,5mL). Après avoir scellé le tube, le milieu réactionnel est chauffé à 120°C sous irradiation micro-

onde pendant 4 heures. Le brut est filtré sur celite, lavé avec du dichlorométhane et de l'acétate d'éthyle. Enfin, le brut est concentré sous vide et le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

N-(6-(3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)prop-1-yn-1-yl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-4-methoxybenzamide (60**)**



$C_{27}H_{32}N_2O_4Si$

M.W. : 476,65g.mol⁻¹

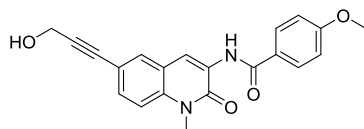
La réaction est effectuée à partir du 6-ICaQ **22** (50 mg, 0,13 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **60** est obtenu avec un rendement de 55%.

Yield 55 % (40mg), White-yellow solid, m.p. : 235-237°C, Rf = 0.80 (6/4 cyclohexane/AcOEt) ; **IR (neat)**: 3319, 3301, 3289, 3250, 2372, 2340, 2278, 2186, 2103, 1678, 1507, 1467, 1245, 1239, 1033; **¹H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 9.21 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.37 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 0.75 (s, 9H), -0.05 (s, 6H); **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO) δ 162.98 (C), 159.25 (C), 151.55 (C), 135.71 (C), 130.25 (CH), 129.44 (CH), 127.64 (2CH), 126.66 (C), 123.16 (C), 120.34 (C), 118.13 (CH), 116.84 (CH), 115.13 (C), 113.31 (2CH), 97.24 (C); 86.33 (C); 52.49 (CH₃), 50.16 (CH₂), 31.35 (CH₃); 28.13 (C); 26.43 (3CH₃); -2.54 (2CH₃); **MS**(APCI positive, m/z, %) : 478 ([M+H]⁺, 100);

Protocole :

Dans un tube scellé sec et sous atmosphère inerte sont introduits le dérivé **60** (1 eq) et le TBAF (1,5 éq.) dans 5 mL de THF. le milieu réactionnel est agité à température ambiante jusqu'à disparition du produit de départ par CCM. La solution est évaporée puis le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

N-(6-(3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-4-methoxybenzamide (61**)**



$C_{21}H_{18}N_2O_4$

M.W. : 362,38g.mol⁻¹

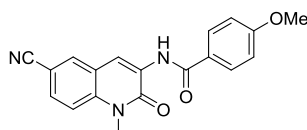
La réaction est effectuée à partir du composé **60** (50 mg, 0,13 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **61** est obtenu avec un rendement de 15%.

Yield 15 % (20mg), White-yellow solid, m.p. : 213-215°C, Rf = 0.40 (5/5 cyclohexane/AcOEt) ; **IR (neat)**: 3356, 3324, 3256, 3202, 2443, 2359, 2271, 2183, 2112, 1646, 1523, 1432, 1296, 1245, 1033; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.32 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.83 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 165.61 (C), 163.04 (C), 135.46 (C), 131.89 (CH), 131.70 (CH), 129.33 (2CH), 128.68 (2C), 126.48 (C), 121.33 (C), 119.58 (CH), 117.63 (C), 114.25 (3CH), 87.69, 84.85, 55.66, 51.82, 30.64; **MS**(APCI positive, m/z, %) : 363 ([M+H]⁺, 100);

Insertion d'une fonction nitrile en position 6:

Dans un tube scellé sec et sous atmosphère inerte sont introduits du Pd₂dba₃ (5 mol %), le dppf (20 mol%) le 6BrCaQ **15** (1 eq), le CuCN (4 eq) dans le 1,4-dioxane (1,5 mL). Après avoir scellé le tube, le milieu réactionnel est chauffé à 100°C pendant 48 heures. Le brut est filtré sur celite, lavé avec du dichlorométhane et de l'acétate d'éthyle. Enfin, le brut est concentré sous vide et le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

N-(6-cyano-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-4-methoxybenzamide (62**)**



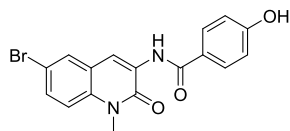
$C_{19}H_{15}N_3O_3$

M.W. : 333,35g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 6BrCaQ **15** (50 mg, 0,13 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **62** est obtenu avec un rendement de 58 %.

Yield 58 % (25mg), White-yellow solid, m.p. : 181-183°C, Rf = 0.34 (5/5 Cyclohexane/AcOEt) ; **IR (neat)**: 3245, 2359, 2228, 2036, 2018, 1956, 1677, 1641, 1600, 1528, 1508, 1492, 1461, 1433, 1369, 1336, 1309, 1248, 1225, 1175, 1120, 1086, 1030, 912; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.29 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.92 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 165.63 (C), 163.17 (C), 158.34 (C), 138.04 (C), 132.84 (CH), 131.02 (CH), 129.60 (C), 129.36 (2CH), 126.06 (C), 121.74 (C), 118.57 (CH), 118.52 (C), 115.02 (CH), 114.28 (2CH), 106.97 (C), 55.68 (CH₃), 30.83 (CH₃); **MS**(APCI positive, m/z, %) : 334 ([M+H]⁺, 100);

N-(6-bromo-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-4-hydroxybenzamide (**65**)

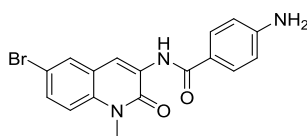


C₁₇H₁₃BrN₂O₃

M.W. : 373,21g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 6BrCaQ **15** possédant la position 4' protégé par un tosylé (50 mg, 0,095 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **65** est obtenu avec un rendement de 35%. Yield 35 % (20mg), White-yellow solid, m.p. : 222-224°C, Rf = 0.45 (5/5 cyclohexane/AcOEt) ; **IR (neat)**: 3401, 3300, 3214, 3100, 2401, 2312, 2199, 2176, 2095, 1672, 1542, 1449, 1215, 1211, 1033; **¹H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 10.30 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.66 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO) δ 164.56 (C), 161.27 (C), 157.12 (C), 134.48 (C), 130.89 (CH), 129.89 (CH), 129.29 (2CH), 128.49 (C), 124.09 (C), 122.24 (C), 118.33 (CH), 116.94 (CH), 115.52 (2CH), 115.01 (C), 30.37 (CH₃); **MS**(APCI positive, m/z, %) : 374 ([M+Na]⁺, 100);

4-amino-N-(6-bromo-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)benzamide (**68**)



C₁₇H₁₄BrN₃O₂

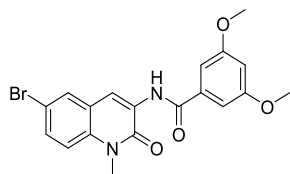
M.W. : 372,22g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 6BrCaQ **15** (50 mg, 0,13 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **68** est obtenu avec un rendement de 70%. Yield 70 % (40mg), White-yellow solid, m.p. : 210-212°C, Rf = 0.40 (5/5 cyclohexane/AcOEt) ; **IR (neat)**: 3419, 3367, 3304, 3250, 2387, 2302, 2250, 2178, 2054, 1650, 1536, 1435, 1283, 1237, 1210, 1033; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.12 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.73 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.50 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.93 (brs, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.98 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO) δ 164.63 (C), 157.16 (C), 152.90 (C), 134.21 (C), 130.55 (CH), 129.69 (CH), 128.82 (2CH), 128.72 (C), 122.42 (C), 119.51 (C), 117.33 (CH), 116.83 (CH), 114.99 (C), 112.94 (2CH), 30.33 (CH₃); **MS**(APCI positive, m/z, %) : 374 ([M+Na]⁺, 100);

Protocole :

Dans un tube scellé sec et sous atmosphère inerte sont introduits la quinolinone dibromé **20** (1 eq), le 3,5-dimethoxybenzamide (1,2éq.), Pd(OAc)₂ (10 mol%), Xantphos (10 mol %), du Cs₂CO₃ (2 éq.) dans du 1,4-dioxane (2 mL). Après avoir scellé le tube, le milieu réactionnel est chauffé à 100°C pendant 4 heures. Le brut est filtré sur celite, lavé avec du dichlorométhane et de l'acétate d'éthyle. Enfin, le brut est concentré sous vide et le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

N-(6-bromo-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-3,5-dimethoxybenzamide (**76**)



C₁₉H₁₇BrN₂O₄

M.W. : 417,26g.mol⁻¹

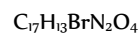
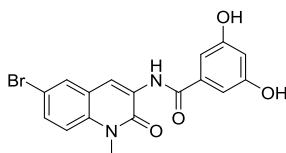
La réaction est effectuée à partir du composé **20** (50 mg, 0,13 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **76** est obtenu avec un rendement de 60%.

Yield 60 % (40mg), White-yellow solid, m.p. : 148-150°C, Rf = 0.60 (2/8 cyclohexane/AcOEt); **IR (neat)**: 3414, 3389, 3345, 3216, 2304, 2256, 2196, 2034, 1909, 1540, 1447, 1301, 1236, 1225, 1033; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.36 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.79 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.68 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 6H), 3.85 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 165.85 (C), 161.22 (2C), 157.92 (C), 136.25 (C), 134.67 (C), 131.44 (CH), 130.77 (CH), 128.78 (C), 122.88 (C), 119.16 (CH), 116.23 (C), 115.72 (CH), 105.18 (2CH), 104.68 (CH), 55.76 (2CH₃), 30.61 (CH₃); **MS**(APCI positive, m/z, %) : 418 ([M+H]⁺, 100);

Protocole :

Dans un tube scellé sec et sous atmosphère inerte sont introduits le dérivé **76** (1 eq) dans du DCM (2 mL) la solution est mise à 0°C. A cette solution, est ajouté goutte à goutte du BBr₃ (10 éq.). La solution est laissée sous agitation jusqu'à disparition complète du produit de départ. La solution est ensuite neutralisée. Le brut est filtré sur celite, lavé avec du dichlorométhane et de l'acétate d'éthyle. Enfin, le brut est concentré sous vide et le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

N-(6-bromo-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-3,5-dihydroxybenzamide (78)

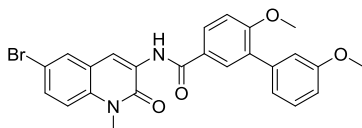


M.W. : 389,20g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du composé **76** (20 mg, 0,05 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **78** est obtenu avec un rendement de 45%.

Yield 45 % (9mg), White-yellow solid, m.p. : 163-165°C, Rf = 0.20 (5/5 cyclohexane/AcOEt); **IR (neat)**: 3414, 3389, 3345, 3216, 2304, 2256, 2196, 2034, 1909, 1540, 1447, 1301, 1236, 1225, 1033; **¹H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 9.73 (brs, 2H), 9.31 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.04 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 6.45 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO) δ 164.83 (C), 158.88 (2C), 157.05 (C), 135.50 (C), 134.56 (C), 131.05 (CH), 129.98 (CH), 128.19 (C), 122.15 (C), 118.43 (CH), 116.98 (CH), 115.04 (C), 106.30 (CH), 104.98 (2CH), 30.40 (CH₃); **MS**(APCI positive, m/z, %) : 390 ([M+H]⁺, 100);

N-(6-bromo-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-3',6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamide (79)



M.W. : 493,36g.mol⁻¹

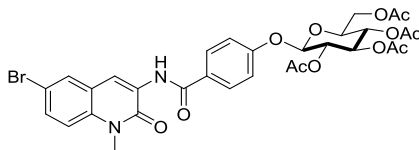
La réaction est effectuée à partir de la 3,6-dibromoquinolénone **20** (123 mg, 0,38 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **79** est obtenu avec un rendement de 30 %.

Yield 30 % (50mg), White-yellow solid, m.p. : 121-123°C, Rf = 0.46 (5/5 Cyclohexane/AcOEt); **IR (neat)**: 3400, 3345, 3301, 3103, 2345, 2265, 2156, 2012, 1929, 1607, 1467, 1340, 1238, 1180; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.35 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.02 – 7.88 (m, 2H), 7.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.15 – 6.99 (m, 3H), 6.98 – 6.90 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 165.51 (C), 159.88 (C), 159.47 (C), 158.05 (C), 138.81 (C), 134.57 (C), 131.30 (CH), 131.14 (C), 130.74 (CH), 130.16 (CH), 129.28 (CH), 128.99 (C), 128.44 (CH), 126.46 (C), 123.04 (C), 122.15 (CH), 118.84 (CH), 116.23 (C), 115.71 (CH), 115.43 (CH), 113.23 (CH), 111.16 (CH), 56.01 (CH₃), 55.46 (CH₃), 30.63 (CH₃); **MS**(APCI positive, m/z, %) : 493 ([M+H]⁺, 100);

Protocole :

Dans un tube scellé sec et sous atmosphère inerte sont introduits à 0°C le dérivé **65** (1 éq.), le (2R,3R,4S,5R)-2-(acetoxymethyl)-6-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (1,1 éq.), PPh₃(1,4éq.), DEAD (1.6 éq.), dans du toluène (2mL). Après avoir scellé le tube, le milieu réactionnel est laissé revenir à température ambiante pendant 24 heures. Le brut est filtré sur celite, lavé avec du dichlorométhane et de l'acétate d'éthyle. Enfin, le brut est concentré sous vide et le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

(2S,3S,4R,5S,6R)-2-(acetoxymethyl)-6-(4-((6-bromo-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)carbamoyl)phenoxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (**88**)



$C_{31}H_{31}BrN_2O_{12}$

M.W. : 703,49g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir de **65** (50 mg, 0,13 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **88** est obtenu avec un rendement de 15%.

Yield 15 % (10mg), White-yellow solid, m.p. : 211-213°C, R_f = 0.4 (6/4 cyclohexane/AcOEt) ; **IR** (neat): 3231, 3156, 3065, 2987, 2492, 2407, 2354, 2212, 2156, 1675, 1638, 1554, 1437, 1239, 1033; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.32 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.31 (m, 2H), 5.18 (m, 2H), 4.30 (dd, *J* = 12.3, 5.4 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 12.3, 2.1 Hz, 1H), 3.99 – 3.87 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.64 (C), 170.31 (C), 169.51 (C), 169.37 (C), 165.13 (C), 159.87 (C), 158.03 (C), 134.64 (C), 131.48 (CH), 130.80 (CH), 129.32 (2CH), 128.96 (C), 128.82 (C), 122.93 (C), 119.10 (CH), 116.87 (2CH), 116.31 (C), 115.77 (CH), 98.51 (CH), 72.76 (CH), 72.46 (CH), 71.23 (CH), 68.34 (CH), 62.08 (CH₂), 30.67 (CH₃), 20.85 (CH₃), 20.73 (3CH₃); **MS**(APCI positive, m/z, %) : 704 ([M+H]⁺, 100);

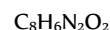
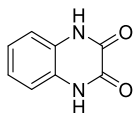
Partie expérimentale chapitre III

Préparation des matières premières :

Procédure générale A : Synthèse des diones

A une solution de 1g d'orthodiamine (9,3 mmol, 1éq.) dans 15mL d'HCl à 2M est ajouté 920 mg d'acide oxalique (10,2 mmol, 1,1éq.). Le milieu réactionnel est agité pendant 2 heures au reflux puis le milieu est refroidi à température ambiante. Le précipité formé est filtré et séché sous vide pour donner le produit pur avec un rendement de 85% (1,3g, 8,0 mmol).

quinoxaline-2,3(1H,4H)-dione (76**)**

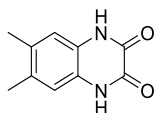


M.W. : 162,15 g.mol⁻¹

Préparé selon la procédure générale A, à partir de l'orthophénylènediamine.

Yield 85% White solid, m.p. : 260-262°C, Rf = 0 (EtOAc); ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.89 (s, 2H), 7.34 – 6.80 (m, 4H); Ces données sont en accord avec la littérature.²³⁵

6,7-dimethylquinoxaline-2,3(1H,4H)-dione (132**)**



M.W. : 190,20 g.mol⁻¹

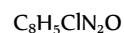
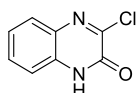
Préparé selon la procédure générale A, à partir de la 4,5-diméthylbenzène-1,2-diamine.

Yield 81% (1.5g) White solid, m.p. : 245-247°C, Rf = 0 (EtOAc) ; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (s, 4H), 2.83 (s, 6H) ; Ces données sont en accord avec la littérature.²³⁵

Procédure générale B : synthèse des quinoxalines chlorées.

A une mixture de quinoxalin-2,3(1H,4H)-dione **76** (40 mmol, 1 éq.) dans 20 mL de DMF à 0°C est ajouté du trichlorure de phosphoryle (60 mmol, 1,5 éq.) au goutte à goutte et le milieu est agité à 0°C pendant 12 heures. Le mélange est dilué dans 50ml d'acétate d'éthyle puis neutralisé à l'eau. La phase aqueuse est extraite par de deux fois 50mL d'acétate d'éthyle, séché sur MgSO₄ et concentré sous vide pour obtenir 5,8g de 3-chloroquinoxalin-2(1H)-one **133** (32mmol).

3-chloroquinoxalin-2(1H)-one (133**)**



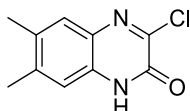
M.W. : 180,59 g.mol⁻¹

Préparé selon la procédure générale B, à partir de la quinoxaline-2,3(1H,4H)-dione **76**

Yield 80% (5.0g) White solid, m.p. : 275-278°C, Rf = 0.48 (5/5 Cyclohexane/EtOAc); ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.86 (bs, 1H), 7.78 – 7.68 (m, 1H), 7.63 – 7.52 (m, 1H), 7.37 – 7.28 (m, 2H).

Ces données sont en accord avec la littérature.²³⁶

3-chloro-6,7-dimethylquinoxalin-2(1H)-one (134**)**



M.W. : 208,65 g.mol⁻¹

Préparé selon la procédure générale B, à partir du composé **132**.

²³⁵ Oxtoby, N. S., Blake, A. J., Champness, N. R. and Wilson, C. Chem. Eur. J., **2005**, 11, 4643–4654.

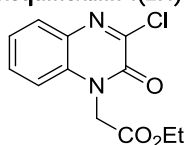
²³⁶ Galal, S. A.; Abdelsameia, A. S.; Tokuda, H.; Suzuki, N.; Lidac, A.; ElHefnawi, M. M.; Ramadand, R.A.; Atta, M.H.E.; El Diwani, H.I. Eur. J. Med. Chem. **2011**, 46, 327-340.

Yield 28% (450mg) White solid, m.p. : 261-263°C, Rf = 0 (EtOAc) ; **IR (neat):** 3034, 2626, 2345, 2314, 2223, 2100, 2097, 2033, 1975, 1723, 1650, 1604, 1534, 1489, 1355, 1302, 1208; **¹H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 12.75 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO) δ 151.5, 147.9, 141.0, 133.1, 130.6, 129.6, 127.9, 115.9, 20.2, 19.3; **MS**(APCI positive, m/z, %) : 209.6 ([M+H]⁺, 100); Anal. Calc. for C₁₀H₅ClN₂O : C, 57.57; H, 4.35; Cl, 16.99; N, 13.43; O, 7.67,

Procédure générale C : alkylation des quinoxalines chlorées.

A une suspension de 3-chloroquinoxalin-2(1H)-one **133** (0,2 g, 1,11 mmol, 1 eq) dans 25 mL de DMF anhydre sont ajoutés du NaH (134 mg dans l'huile minérale à 60 %, 3,6 mmol, 3,3 eq) et de l'iodure de méthyle (136 μ L, 2,2 mmol, 2 eq). La réaction est laissée sous agitation pendant 3 heures, sous atmosphère inerte à température ambiante. La réaction est hydrolysée par de l'acétate d'éthyle puis une solution saturée en NaCl et extraite avec de l'EtOAc (3 fois). La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée. Une purification par chromatographie sur colonne de gel de silice livre le produit avec un rendement de 85 % (182 mg, 0,935 mmol).

ethyl 2-(3-chloro-2-oxoquinoxalin-1(2H)-yl)acetate (**138**)



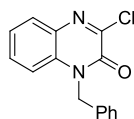
C₁₂H₁₁ClN₂O₃

M.W. : 266,68 g.mol⁻¹

Préparé selon la procédure générale C, à partir de la 3-chloroquinoxalin-2(1H)-one **133**.

Yield 70% (330mg) White-Yellow solid, m.p. : 152-154°C, Rf = 0.53 (5/5 Cyclohexane/EtOAc) ; **IR (neat):** 2964, 1736, 1645, 1593, 1558, 1497, 1448, 1417, 1373, 1348, 1298, 1210, 1192, 1084, 1053, 1023, 939, 927, 906, 861, 802, 767, 753, 732, 632, 574.; **¹H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 7.52-7.42 (m, 2H), 7.18 (td, 1H, J_1 = 8.0, J_2 = 0.7 Hz), 7.00 (d, 1H, J = 9.4 Hz), 5.05 (s, 2H), 4.15 (m, 2H), 1.19 (t, 3H, J = 7.1 Hz); **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO) δ 167.6, 158.2, 141.4, 138.7, 131.1, 123.0, 120.6, 116.9, 113.8, 61.9, 45.2, 14.1; **MS**(APCI positive, m/z, %) : 267.7 ([M+H]⁺, 100);

1-benzyl-3-chloroquinoxalin-2(1H)-one(**136**)



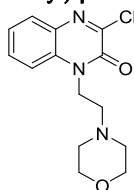
C₁₅H₁₁ClN₂O

M.W. : 270,72 g.mol⁻¹

Préparé selon la procédure générale C, à partir de la 3-chloroquinoxalin-2(1H)-one **133**.

Yield 21% (130mg) White-Yellow solid, m.p. : 166-168°C, Rf = 0.60 (5/5 Cyclohexane/EtOAc) ; **IR (neat):** 1646, 1591, 1557, 1494, 1436, 1363, 1289, 1214, 1149, 1069, 1028; **¹H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 7.53 (dd, 1H, J_1 = 7.8, J_2 = 1.5 Hz), 7.47 (td, 1H, J_1 = 7.8, J_2 = 1.5 Hz), 7.40-7.10 (m, 7H), 5.62 (s, 2H); **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO) δ 158.7, 141.1, 138.8, 135.8, 130.9, 128.9 (2CH), 128.2, 126.8 (2CH), 122.8, 120.8, 117.4, 115.2, 47.6; **MS**(APCI positive, m/z, %) : 271.7 ([M+H]⁺, 100).

3-chloro-1-(2-morpholinoethyl)quinoxalin-2(1H)-one (**96**)



C₁₄H₁₆ClN₃O₂

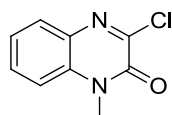
M.W. : 293,75 g.mol⁻¹

Préparé selon la procédure générale C, à partir de la 3-chloroquinoxalin-2(1H)-one **133**.

Yield 60% (130mg) White-Yellow solid, m.p. : 176-178°C, Rf = 0.53 (5/5 Cyclohexane/EtOAc) ; **¹H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 7.87 (dd, 1H, J_1 = 7.7, J_2 = 1.4 Hz), 7.31 (td, 1H, J_1 = 7.7, J_2 = 1.4 Hz), 7.09 (m, 2H), 3.75 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 3.52 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 2.71 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 2.41 (t, 2H, J = 6.9 Hz).

Ces données sont en accord avec la littérature.¹¹⁸

3-chloro-1-methylquinoxalin-2(1H)-one (**93**)



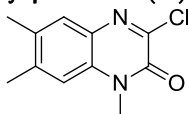
C₉H₇ClN₂O

M.W. : 194,62 g.mol⁻¹

Préparé selon la procédure générale C, à partir de la 3-chloroquinoxalin-2(1H)-one **133**.

Yield 85% (1.5g) White solid, m.p. : 160-162°C, Rf = 0.52 (5/5 Cyclohexane/EtOAc) ; ¹H NMR (300 MHz, Acetone) δ 7.75 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.70 (ddd, J = 8.6, 7.2, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 1H), 3.77 (s, 3H); Ces données sont en accord avec la littérature.²³⁶

3-chloro-1,6,7-trimethylquinoxalin-2(1H)-one (**93**)



C₁₁H₁₁ClN₂O

M.W. : 222,67 g.mol⁻¹

Préparé selon la procédure générale C, à partir de la 3-chloro-6,7-dimethylquinoxalin-2(1H)-one **134**.

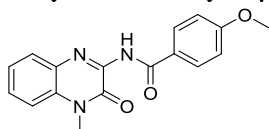
Yield 65% (330mg) White-Yellow solid, m.p. : 234-236°C, Rf = 0.53 (5/5 Cyclohexane/EtOAc) ; IR (neat): 3084, 3067, 2601, 2370, 2314, 2246, 2190, 2170, 2151, 2126, 2047, 2030, 2012, 2989, 1969, 1702, 1650, 1604, 1503, 1487, 1419, 1361, 1311, 1261, 1208; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.54 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 151.4, 141.4, 133.3, 132.3, 131.8, 129.7, 128.8, 115.8, 30.9, 20.4, 19.0; MS(APCI positive, m/z, %) : 223.7 ([M+H]⁺, 100).

Obtention des produits de couplages :

Procédure générale D : Couplage de Buchwald-Hartwig : amidation des 3-chloroquinoxalinones.

Dans un tube scellé sec et sous atmosphère inerte sont introduits du Pd(OAc)₂ (5% mol), Xantphos (10% mol), la chloroquinoxalinone (1 eq), le nucléophile azoté (1,2 eq), le K₂CO₃ (1.5 éq.) et le 1,4-dioxane (2 mL). Après avoir scellé le tube, le milieu réactionnel est chauffé à 90°C pendant 30 minutes. Le brut est filtré sur celite, lavé avec de l'acétate d'éthyle. Enfin, le brut est concentré sous vide et le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

4-methoxy-N-(4-methyl-3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-2-yl)benzamide (**159**)



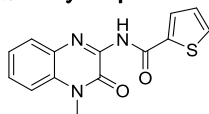
C₁₇H₁₅N₃O₃

M.W. : 309,32 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir de la 3-chloro-1-methylquinoxalin-2(1H)-one **93** (50 mg, 0,26 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **159** est obtenu avec un rendement de 90 %.

Yield 90% (72mg) White-yellow solid, m.p. : 180-182°C, Rf = 0.50 (2/8 Cyclohexane/EtOAc) ; IR (neat): 3084, 3067, 2601, 2370, 2314, 2246, 2190, 2170, 2151, 2126, 2047, 2030, 2012, 2989, 1969, 1702, 1650, 1604, 1503, 1487, 1419, 1361, 1311, 1261, 1208; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.14 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 2H), 7.43 – 7.35 (m, 1H), 7.10 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.70 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 164.0 (CO), 163.0 (CO), 151.4 (C=N), 145.7, 131.9, 131.8, 130.0 (2CH), 128.8, 128.3, 126.2, 124.5, 115.2, 114.5 (2CH), 55.9, 30.1; MS(ESI positive): m/z = 310 [M + H]⁺; HR-MS (ESI positive): m/z = 310.1157, calcd for C₁₇H₁₆N₃O₃ (M + H): 310.1190.

N-(4-methyl-3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-2-yl)thiophene-2-carboxamide (**160**)



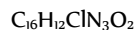
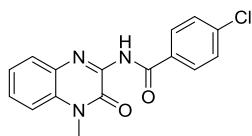
C₁₄H₁₁N₃O₂S

M.W. : 285,32 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir de la 3-chloro-1-methylquinoxalin-2(1H)-one **93** (50 mg, 0,26 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **160** est obtenu avec un rendement de 88 %.

Yield 88% (65mg) White solid, m.p. : 188-190°C, Rf = 0.52 (2/8 Cyclohexane/ EtOAc); IR (neat): 3491, 3462, 3431, 3370, 2921, 2488, 2423, 2360, 2332, 2276, 2207, 2049, 1960, 1649, 1612, 1524, 1505, 1416, 1277, 1130, 827, 721; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.76 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 3.8, 1.1 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 5.0, 1.1 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 8.3, 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 158.4, 151.2, 144.0, 140.2, 132.5, 131.2, 130.8, 129.5, 129.4, 128.3, 128.0, 124.7, 113.6, 29.9; MS (ESI positive): m/z = 286 [M + H]⁺; HR-MS (ESI positive): m/z = 286.0632, calcd for C₁₄H₁₂N₃O₂S (M + H): 286.0650.

4-chloro-N-(4-methyl-3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-2-yl)benzamide (**161**)

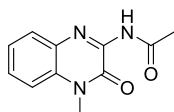


M.W. : 313,74 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir de la 3-chloro-1-méthylquinoxalin-2(1H)-one **93** (50 mg, 0,26 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **160** est obtenu avec un rendement de 93 %.

Yield 93% (76mg) Orange solid, m.p. : 199-201°C, Rf = 0.64 (2/8 Cyclohexane/ EtOAc); **IR (neat)**: 3430, 3404, 2399, 2150, 2082, 2056, 2021, 1713, 1650, 1594, 1505, 1484, 1360, 1276, 1210, 1094, 1011, 711, 618; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.88 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 1H), 3.81 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 163.1, 151.3, 144.1, 139.1, 132.2, 132.0, 130.8, 129.5, 129.2 (2CH), 128.9 (2CH), 128.5, 124.7, 113.6, 29.9; MS (ESI positive): m/z = 314 [M + H]⁺; **HR-MS** (ESI positive): m/z = 314.0687, calcd for C₁₆H₁₃N₃O₂Cl (M + H); 314.0696.

N-(4-methyl-3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-2-yl)acetamide (**162**)

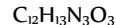
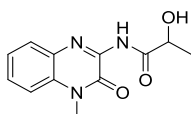


M.W. : 217,23 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir de la 3-chloro-1-méthylquinoxalin-2(1H)-one **93** (50 mg, 0,26 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **162** est obtenu avec un rendement de 71 %.

Yield 71% (40mg) White-yellow solid, m.p. : 210-212°C, Rf = 0.46 (2/8 Cyclohexane/ EtOAc); **IR (neat)**: 3255, 2371, 2195, 2009, 1689, 1664, 1610, 1572, 1510, 1486, 1472, 1372, 1290, 1210, 1126, 1020, 810, 638; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.02 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.47 (ddd, J = 8.3, 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.61 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 150.9, 148.9, 147.1, 144.0, 140.9, 128.6, 128.0, 124.5, 113.7, 29.8, 25.6; MS (ESI positive): m/z = 218 [M + H]⁺; **HR-MS**(ESI positive): m/z = 218.0938, calcd for C₁₁H₁₂N₃O₂ (M + H); 218.0930.

2-hydroxy-N-(4-methyl-3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-2-yl)propanamide (**163**)

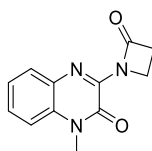


M.W. : 247,25 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir de la 3-chloro-1-méthylquinoxalin-2(1H)-one **93** (50 mg, 0,26 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **163** est obtenu avec un rendement de 78 %.

Yield 78% (50mg) Yellow solid, m.p. : 191-193°C, Rf = 0.24 (2/8 Cyclohexane/ EtOAc); **IR (neat)**: 3329, 2361, 2160, 2145, 2033, 1722, 1657, 1608, 1512, 1487, 1358, 1320, 1285, 1249, 1223, 1124, 1031, 920, 750; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.97 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.56 – 7.44 (m, 1H), 7.37 (td, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 151.0, 143.7, 131.6, 130.9, 130.0, 129.0, 128.4, 124.6, 113.6, 68.9, 29.8, 20.5; MS (ESI positive): m/z = 248 [M + H]⁺; **HR-MS** (ESI positive): m/z = 248.1018, calcd for C₁₂H₁₄N₃O₃ (M + H); 248.1035.

1-methyl-3-(2-oxoazetidin-1-yl)quinoxalin-2(1H)-one (**164**)



M.W. : 229,24 g.mol⁻¹

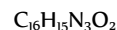
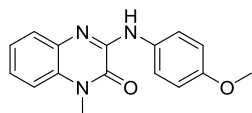
La réaction est effectuée à partir de la 3-chloro-1-méthylquinoxalin-2(1H)-one **93** (50 mg, 0,26 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **164** est obtenu avec un rendement de 58 %.

Yield 58% (35mg) White Yellow solid, m.p. : 202-204°C, Rf = 0.21 (4/6 Cyclohexane/ EtOAc); **IR (neat)**: 3401, 3366, 3345, 2390, 2348, 2297, 2059, 2004, 1987, 1768, 1659, 1476, 1378, 1315, 1253, 760, 675, 622; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J = 8.3, 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.31 (ddd, J = 8.0, 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.19 (t, J = 5.1 Hz, 2H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 165.4, 165.2, 143.4, 131.9, 131.6, 128.9, 128.5, 124.2, 113.4, 42.1, 38.1, 29.2; MS (ESI positive): m/z = 230 [M + H]⁺; **HR-MS** (ESI positive): m/z = 230.0921, calcd for C₁₂H₁₂N₃O₂ (M + H); 230.0930.

Procédure générale E : SNAr : amination des 3-chloroquinoxalines.

Dans un tube scellé sec et sous atmosphère inerte sont introduits la chloroquinoxalinone (1 eq), le nucléophile azoté (1,2 eq), le K_2CO_3 (1.5 éq.) et le 1,4-dioxane (2 mL). Après avoir scellé le tube, le milieu réactionnel est chauffé à 100°C pendant 3 heures. Le brut est filtré sur celite, lavé avec de l'acétate d'éthyle. Enfin, le brut est concentré sous vide et le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

3-((4-methoxyphenyl)amino)-1-methylquinoxalin-2(1H)-one (165)

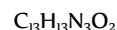
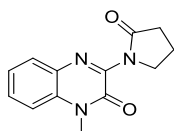


M.W. : 281,32 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir de la 3-chloro-1-methylquinoxalin-2(1H)-one **93** (50 mg, 0,26 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **165** est obtenu avec un rendement de 90 %.

Yield 60% (45mg) White-yellow solid, m.p. : 171-173°C, R_f = 0.83 (2/8 Cyclohexane/EtOAc) ; **IR (neat)**: 3319, 3127, 2362, 2194, 2167, 2105, 2039, 2025, 1975, 1927, 1649, 1591, 1538, 1473, 1367, 1244, 1179, 1030, 831, 734, 614; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.66 (dt, *J* = 7.0, 3.0 Hz, 1H), 7.35 – 7.19 (m, 3H), 6.95 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 152.0, 145.7, 138.4, 135.7, 133.4, 132.1, 126.8, 124.8, 124.2, 120.8 (2CH), 114.2 (2CH), 113.5, 55.5, 29.6; **MS**(APCI positive, *m/z*, %) : 282.0 ([M+H]⁺, 100).

1-methyl-3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)quinoxalin-2(1H)-one (166)

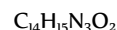
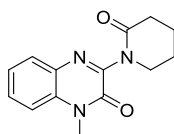


M.W. : 243,27 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir de la 3-chloro-1-methylquinoxalin-2(1H)-one **93** (50 mg, 0,26 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **166** est obtenu avec un rendement de 71 %.

Yield 71% (45mg) White Yellow solid, m.p. : 138-140°C, R_f = 0.1 (2/8 Cyclohexane/ EtOAc); **IR (neat)**: 3447, 3107, 2200, 2167, 2017, 1988, 1720, 1705, 1658, 1603, 1586, 1504, 1403, 1332, 1254, 1226, 1096, 926, 816, 642; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.61 – 7.48 (m, 1H), 7.34 (dd, *J* = 14.4, 7.7 Hz, 2H), 4.04 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.64 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.20 (tt, *J* = 7.0, 8.0 Hz, 2H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 175.0, 151.5, 147.7, 133.1, 131.4, 130.0, 129.5, 123.9, 113.6, 48.3, 31.8, 29.7, 19.0; **MS** (ESI positive): *m/z* = 244 [M + H]⁺; **HR-MS** (ESI positive): *m/z* = 244.1071, calcd for C₁₃H₁₄N₃O₂ (M + H): 244.1086.

1-methyl-3-(2-oxopiperidin-1-yl)quinoxalin-2(1H)-one (167)

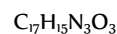
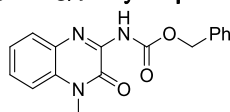


M.W. : 257,29 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir de la 3-chloro-1-methylquinoxalin-2(1H)-one **93** (50 mg, 0,26 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **167** est obtenu avec un rendement de 59 %.

Yield 59% (40mg) Yellow solid, m.p. : 197-199°C, R_f = 0.16 (2/8 Cyclohexane/ EtOAc); **IR (neat)**: 3485, 3378, 3349, 3313, 3263, 2465, 2355, 2233, 2136, 2016, 1677, 1603, 1501, 1474, 1347, 1306, 1241, 1040, 909, 756, 650; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.61 – 7.50 (m, 1H), 7.39 – 7.27 (m, 2H), 3.76 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.61 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.10 – 1.93 (m, 4H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 171.5, 152.1, 151.7, 133.5, 131.4, 130.3, 129.5, 123.7, 113.7, 48.6, 32.8, 29.7, 23.1, 21.4; **MS** (ESI positive): *m/z* = 258 [M + H]⁺; **HR-MS**(ESI positive): *m/z* = 258.1234, calcd for C₁₄H₁₆N₃O₂ (M + H): 258.1243.

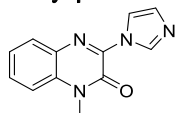
benzyl (4-methyl-3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-2-yl)carbamate (169)



M.W. : 309,32 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir de la 3-chloro-1-méthylquinoxalin-2(1H)-one **93** (50 mg, 0,26 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **169** est obtenu avec un rendement de 63 %.
Yield 63% (60mg) White solid, m.p. : 131-133°C, Rf = 0.40 (5/5 Cyclohexane/AcOEt); **IR (neat)**: , 2368, 2353, 2310, 2035, 1759, 1723, 1652, 1613, 1472, 1455, 1340, 1274, 1240, 1178, 1132, 1063, 753, 655; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 – 6.99 (m, 8H), 5.20 (s, 2H), 3.75 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 150.8, 150.8, 144.0, 136.7, 132.0, 130.7, 129.0, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 127.9, 124.5, 113.5, 67.5, 29.8; **MS** (ESI positive): m/z = 310[M + H]⁺; **HR-MS** (ESI positive): m/z = 310.1178, calcd for C₁₇H₁₆N₃O₃ (M + H): 310.1192.

3-(1H-imidazol-1-yl)-1-méthylquinoxalin-2(1H)-one (**170**)

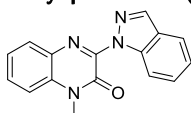


C₁₂H₁₀N₄O

M.W. : 226,24g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir de la 3-chloro-1-méthylquinoxalin-2(1H)-one **93** (50 mg, 0,26 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **170** est obtenu avec un rendement de 62 %.
Yield 62% (47 mg) yellow solid, m.p.: 166–168 °C, Rf = 0.28 (2/8 cyclohexane–EtOAc); **IR (neat)**: 2924, 2853, 2365, 1748, 1659, 1601, 1562, 1478, 1460, 1402, 1392, 1263, 1228, 1102; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.17 (s, 1H), 8.19 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.68–7.54 (m, 1H), 7.49–7.34 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 3.83 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 141.4, 138.0, 132.7, 131.0, 130.6, 129.8, 128.8, 128.2, 124.8, 118.0, 114.0, 30.0; **MS** (ESI positive): m/z = 227 [M + H]⁺; **HR-MS** (ESI positive): m/z = 227.0923, calcd for C₁₇H₁₄N₃O (M + H): 227.0933.

3-(1H-indazol-1-yl)-1-méthylquinoxalin-2(1H)-one (**171**)

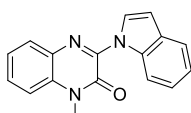


C₁₆H₁₂N₄O

M.W. : 276,30 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir de la 3-chloro-1-méthylquinoxalin-2(1H)-one **93** (50 mg, 0,26 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **171** est obtenu avec un rendement de 65 %.
Yield 65% (45mg) White solid, m.p. : 197-199°C, Rf = 0.16 (2/8 Cyclohexane/ EtOAc); **IR (neat)**: 3485, 3378, 3349, 3313, 3263, 2465, 2355, 2233, 2136, 2016, 1677, 1603, 1501, 1474, 1347, 1306, 1241, 1040, 909, 756, 650; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.69 – 7.46 (m, 2H), 7.47 – 7.27 (m, 3H), 3.85 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 151.2, 145.2, 140.2, 138.4, 133.1, 131.1, 130.0, 129.5, 127.8, 125.6, 124.2, 123.0, 121.0, 114.0, 113.7, 30.0; **MS** (ESI positive): m/z = 277 [M + H]⁺; **HR-MS** (ESI positive): m/z = 277.1068, calcd for C₁₆H₁₃N₄O (M + H): 277.1089.

3-(1H-indol-1-yl)-1-méthylquinoxalin-2(1H)-one (**172**)

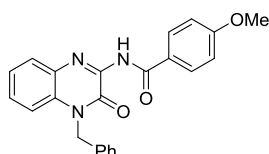


C₁₇H₁₃N₃O

M.W. : 275,31 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir de la 3-chloro-1-méthylquinoxalin-2(1H)-one **93** (50 mg, 0,26 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **172** est obtenu avec un rendement de 65 %.
Yield 65% (47mg) Yellow solid, m.p. : 157-159°C, Rf = 0.18 (6/4 Cyclohexane/DCM); **IR (neat)**: 3392, 2419, 2339, 2172, 2056, 2027, 2000, 1979, 1962, 1659, 1603, 1590, 1448, 1336, 1313, 1073, 1128, 721; **¹H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 8.49 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (m, 3H), 7.44 (m, 1H), 7.37 – 7.16 (m, 2H), 6.73 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO) δ 151.7 (CO), 144.8 (C=N), 136.1, 132.7, 131.1, 130.0, 129.5, 129.1, 128.5, 124.4, 123.5, 122.6, 121.0, 116.0, 115.2, 105.6, 30.3; **MS** (ESI positive): m/z = 276 [M + H]⁺; **HR-MS** (ESI positive): m/z = 276.1134, calcd for C₁₇H₁₄N₃O (M + H): 276.1137.

N-(4-benzyl-3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-2-yl)-4-methoxybenzamide (**173**)



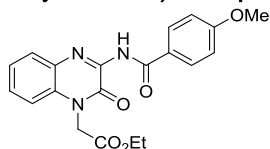
C₂₃H₁₉N₃O₃

M.W. : 385,42 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir de la 1-benzyl-3-chloroquinoxalin-2(1H)-one **136** (50 mg, 0,18 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **173** est obtenu avec un rendement de 86 %.

Yield 86% (61mg) White Yellow solid, m.p. : 130-132°C, Rf = 0.40 (5/5 Cyclohexane/ EtOAc); **IR (neat)**: 3377, 2925, 2362, 2234, 2185, 2169, 2050, 1972, 1701, 1521, 1500, 1479, 1439, 1309, 1190, 910, 728; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.90 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.46 – 7.14 (m, 9H), 6.99 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.57 (s, 2H), 3.88 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 163.8, 163.3, 151.8, 144.6, 134.7, 132.6, 130.2, 129.8(2C), 129.6, 129.1 (2C), 128.3, 128.0, 126.8 (2C), 126.2, 124.8, 114.5, 114.2 (2C), 55.6, 46.8; **MS** (ESI positive): m/z = 386[M + H]⁺; **HR-MS** (ESI positive): m/z = 386.1473, calcd for C₂₃H₂₀N₃O₃ (M + H): 386.1505.

ethyl 2-(3-(4-methoxybenzamido)-2-oxoquinoxalin-1(2H)-yl)acetate (175)

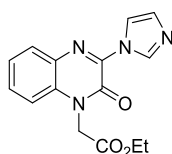


C₂₀H₁₉N₃O₅

M.W. : 381,39 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir de la ethyl 2-(3-chloro-2-oxoquinoxalin-1(2H)-yl)acetate **138** (50 mg, 0,19 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **157** est obtenu avec un rendement de 83 %. Yield 83% (60mg) Yellow solid, m.p. : 96-98°C, Rf = 0.3 (5/5 Cyclohexane/ EtOAc); **IR (neat)**: 3255, 2371, 2195, 2009, 1689, 1664, 1610, 1572, 1510, 1486, 1472, 1372, 1290, 1210, 1126, 1020, 810, 638; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.75 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.52 – 7.30 (m, 2H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 166.5, 163.5, 163.2, 151.3, 144.1, 132.2, 129.9, 129.6, 129.6 (2CH), 128.3, 126.0, 124.8, 114.1 (2CH), 112.9, 62.2, 55.4, 44.2, 14.0; **MS** (ESI positive): m/z = 382[M + H]⁺; **HR-MS** (ESI positive): m/z = 382.1364, calcd for C₂₀H₂₀N₃O₅ (M + H): 382.1403.

ethyl 2-(3-(1H-imidazol-1-yl)-2-oxoquinoxalin-1(2H)-yl)acetate (176)

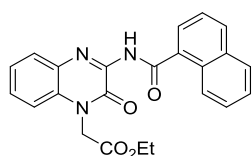


C₁₅H₁₄N₄O₃

M.W. : 298,30 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir de la ethyl 2-(3-chloro-2-oxoquinoxalin-1(2H)-yl)acetate **138** (50 mg, 0,19 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **176** est obtenu avec un rendement de 70 %. Yield 70% (41mg) White solid, m.p. : 154-156°C, Rf = 0.16 (6/4 Cyclohexane/ EtOAc); **IR (neat)**: 3473, 3197, 2372, 2350, 2272, 2178, 2139, 2051, 1950, 1932, 1660, 1606, 1477, 1395, 1305, 1100, 935, 669, 619; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.05 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92–7.76 (m, 1H), 7.56 (dd, J = 11.5, 4.3 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.21–7.06 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 166.6, 150.5, 138.2, 131.8, 131.1, 130.5, 130.0, 129.8, 128.2, 125.0, 117.8, 113.3, 62.5, 44.3, 14.2; **MS** (ESI positive): m/z = 299 [M + H]⁺; **HR-MS** (ESI positive): m/z = 299.1121, calcd for C₁₅H₁₅N₄O₃ (M + H): 299.1144.

ethyl 2-(3-(1H-imidazol-1-yl)-2-oxoquinoxalin-1(2H)-yl)acetate (177)

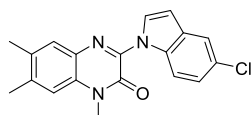


C₂₃H₁₉N₃O₄

M.W. : 401,42 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir de la ethyl 2-(3-chloro-2-oxoquinoxalin-1(2H)-yl)acetate **138** (50 mg, 0,19 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **177** est obtenu avec un rendement de 80 %. Yield 80% (60 mg) yellow solid, m.p.: 256–258 °C, Rf = 0.55 (2/8 cyclohexane–EtOAc); **IR (neat)**: 3375, 2919, 2848, 2363, 1694, 1650, 1623, 1597, 1518, 1493, 1441, 1414, 1290, 1150, 1029; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 163.7, 163.2, 151.5, 143.9, 137.9, 133.6, 130.4, 129.7 (C), 129.7 (2C), 128.9, 126.5, 114.3 (C), 114.2 (2C), 55.6, 29.9, 20.4, 19.3; **MS** (ESI positive): m/z = 338[M + H]⁺; **HR-MS** (ESI positive): m/z = 338.1472, calcd for C₁₉H₂₀N₃O₃ (M + H): 338.1505.

3-(5-chloro-1H-indol-1-yl)-1,6,7-trimethylquinoxalin-2(1H)-one (179)



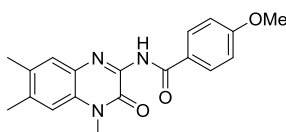
C₁₉H₁₆ClN₃O

M.W. : 337,81 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir de la 3-chloro-1,6,7-triméthylquinoxalin-2(1H)-one **141** (50 mg, 0,22 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **179** est obtenu avec un rendement de 71 %.

Yield 71% (55mg) White Yellow solid, m.p. : 211-213°C, Rf = 0.27 (2/8 Cyclohexane/ EtOAc); **IR (neat)**: 3255, 2371, 2195, 2009, 1689, 1664, 1610, 1572, 1510, 1486, 1472, 1372, 1290, 1210, 1126, 1020, 810, 638; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.58 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 151.5, 143.4, 139.0, 134.6, 133.3, 131.3, 130.1, 129.7, 129.5, 128.9, 127.7, 123.2, 120.0, 116.7, 114.2, 105.0, 29.8, 20.5, 19.2; **MS**(APCI positive, *m/z*, %) : 360.0 ([M+Na]⁺, 100).

4-methoxy-N-(4,6,7-triméthyl-3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-2-yl)benzamide (**180**)



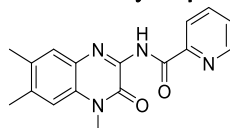
C₁₉H₁₉N₃O₃

M.W. : 337,38 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir de la 3-chloro-1,6,7-triméthylquinoxalin-2(1H)-one **141** (50 mg, 0,22 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **180** est obtenu avec un rendement de 80 %.

Yield 80% (60 mg) yellow solid, m.p.: 256–258 °C, Rf = 0.55 (2/8 cyclohexane–EtOAc); **IR (neat)**: 3375, 2919, 2848, 2363, 1694, 1650, 1623, 1597, 1518, 1493, 1441, 1414, 1290, 1150, 1029; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 163.7, 163.2, 151.5, 143.9, 137.9, 133.6, 130.4, 129.7 (C), 129.7 (2C), 128.9, 126.5, 114.3 (C), 114.2 (2C), 55.6, 29.9, 20.4, 19.3; **MS** (ESI positive): *m/z* = 338[M + H]⁺; **HR-MS** (ESI positive): *m/z* = 338.1472, calcd for C₁₉H₂₀N₃O₃ (M + H): 338.1505.

N-(4,6,7-triméthyl-3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-2-yl)picolinamide (**181**)



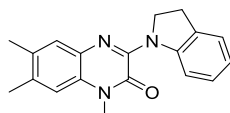
C₁₇H₁₆N₄O₂

M.W. : 308,34 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir de la 3-chloro-1,6,7-triméthylquinoxalin-2(1H)-one **141** (50 mg, 0,22 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **181** est obtenu avec un rendement de 85 %.

Yield 85% (86 mg) yellow solid, m.p.: 166–168 °C, Rf = 0.23 (5/5 cyclohexane–EtOAc); **IR (neat)**: 3062, 2920, 2360, 1713, 1623, 1601, 1587, 1496, 1436, 1333, 1290, 1248, 1175, 1086, 1024, 998; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 11.78 (brs, 1H), 8.70 (ddd, *J* = 4.8, 1.6, 0.9 Hz, 1H), 8.39–8.25 (m, 1H), 8.04–7.85 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.51 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 161.8, 151.5, 149.6, 148.6, 143.8, 138.0, 137.7, 133.4, 130.4, 129.8, 129.2, 127.0, 123.0, 114.3, 29.8, 20.5, 19.3; **MS** (ESI positive): *m/z* = 309 [M + H]⁺; **HR-MS** (ESI positive): *m/z* = 309.1341, calcd for C₁₇H₁₇N₄O₂ (M + H): 309.1352.

3-(indolin-1-yl)-1,6,7-triméthylquinoxalin-2(1H)-one (**182**)



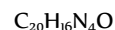
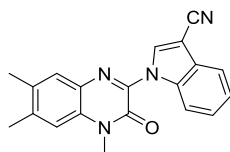
C₁₉H₁₉N₃O

M.W. : 305,38 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir de la 3-chloro-1,6,7-triméthylquinoxalin-2(1H)-one **141** (50 mg, 0,22 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **182** est obtenu avec un rendement de 93 %.

Yield 93% (66mg) White Yellow solid, m.p. : 172-174°C, Rf = 0.30 (2/8 Cyclohexane/ EtOAc); **IR (neat)**: 3255, 2371, 2195, 2009, 1689, 1664, 1610, 1572, 1510, 1486, 1472, 1372, 1290, 1210, 1126, 1020, 810, 638; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.25 – 7.14 (m, 2H), 7.02 – 6.86 (m, 2H), 4.67 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.16 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 152.5, 147.3, 144.8, 134.6, 132.4, 132.4, 131.0, 129.0, 127.1, 126.7, 124.4, 122.1, 116.7, 113.9, 51.8, 29.3, 28.9, 20.1, 19.2; **MS** (ESI positive): *m/z* = 306 [M + H]⁺; **HR-MS** (ESI positive): *m/z* = 306.1580, calcd for C₁₉H₂₀N₃O (M + H): 306.1606.

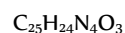
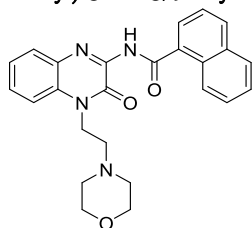
1-(4,6,7-triméthyl-3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-2-yl)-1H-indole-3-carbonitrile (**183**)



M.W. : 328,38 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir de la 3-chloro-1,6,7-triméthylquinoxalin-2(1H)-one **141** (50 mg, 0,22 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **183** est obtenu avec un rendement de 87 %. Yield 87% (70mg) Yellow solid, m.p. : 225-227°C, R_f = 0.53 (7/3 Cyclohexane/ EtOAc); **IR (neat)**: 3243, 2368, 2220, 2171, 2143, 2117, 2060, 2017, 1962, 1655, 1621, 1604, 1604, 1587, 1501, 1452, 1261, 1060, 913; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.05 (s, 1H), 8.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48 – 7.29 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 151.0 (C=O), 142.0 (C=N), 140.5, 135.9, 135.3, 133.9, 130.3, 129.2, 128.8, 127.8, 125.1, 123.9, 119.3, 116.1, 115.0, 114.3, 90.0 (CN), 29.9, 20.6, 19.2; **MS** (ESI positive): m/z = 329 [M + H]⁺; **HR-MS** (ESI positive): m/z = 329.1402, calcd for C₂₀H₁₇N₄O (M + H): 329.1402.

N-(4-(2-morpholinoethyl)-3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-2-yl)-1-naphthamide (**99**)



M.W. : 428,49 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir de la 3-chloro-1-(2-morpholinoéthyl)quinoxalin-2(1H)-one **96** (50 mg, 0,17 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **99** est obtenu avec un rendement de 82 %. Yield 82% (60 mg) yellow oil, R_f = 0.26 (5/5 cyclohexane–EtOAc); **IR (neat)**: 2853, 1705, 1648, 1611, 1479, 1348, 1280, 1229, 1186, 1116, 1036, 1009, 920; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.68 (s, 1H), 8.62–8.44 (m, 1H), 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.91–7.87 (m, 1H), 7.85 (dd, J = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 7.63–7.57 (m, 1H), 7.57–7.53 (m, 1H), 7.53–7.48 (m, 1H), 7.47 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.42–7.34 (m, 2H), 4.47 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.82–3.61 (m, 4H), 2.74 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.59 (s, 4H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 166.4, 151.1, 144.4, 133.9, 133.0, 132.4, 132.1, 130.3, 130.1, 129.9, 128.5, 127.7, 126.7, 126.0, 125.3, 124.7, 124.6, 113.6, 66.9, 55.1, 53.9, 40.4; **MS** (ESI positive): m/z = 429 [M + H]⁺; **HR-MS** (ESI positive): m/z = 429.1899, calcd for C₂₅H₂₅N₄O₃ (M + H): 429.1927.

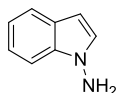
Partie expérimentale chapitre IV

Préparations des matières premières :

Procédure générale A : N-amination des hétérocycles

A une suspension de KOH (4.07 g, 72,70 mmol, 17 éq.) dans 40mL d'acétonitrile, sont ajoutés successivement 500mg d'indole **258** (4,28 mmol, 1 éq.) et 1,66g d'ODPH (7,12 mmol, 1,6 éq.). Le mélange est agité à température ambiante pendant 1 heure. Le solvant est évaporé et le résidu est extrait par 3 fois 30mL d'éther et 100mL d'eau. La phase organique est lavée successivement avec 100mL d'une solution d'HCl à 0,5M, 50mL d'une solution saturée de K₂CO₃. La phase organique est ensuite séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous vide pour livrer 482 mg d'aminindole.

1H-indol-1-amine (**192**)



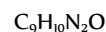
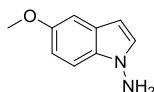
M.W. : 132,17 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir de l'indole **258**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.10 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 3.8, 1H), 4.66 (br s, 2H).

Ces données sont en accord avec la littérature.²³⁷

5-methoxy-1H-indol-1-amine (**259**)



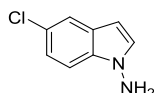
M.W. : 162,19 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 5-methoxy-indole **258**.

78% yield; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.30-7.39 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.35 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.78 (brs, 2H), 3.72 (t, J = 6.1 Hz, 2H).

Ces données sont en accord avec la littérature.²³⁸

5-chloro-1H-indol-1-amine (**260**)



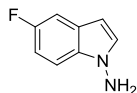
M.W. : 150,16g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 5-chloro-indole.

45% yield; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.45 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 6.99 (dt, J = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H);

Ces données sont en accord avec la littérature.²³⁸

5-fluoro-1H-indol-1-amine (**261**)



M.W. : 150,16g.mol⁻¹

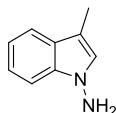
La réaction est effectuée à partir du 5-fluoro-indole commercial.

45% yield; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.45 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 6.99 (dt, J = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H);

Ces données sont en accord avec la littérature.²³⁷

²³⁷ Hynes, J. Jr. ; Doubleday, W. W.; Dyckman, A. J.; Godfrey, J. D. Jr.; Grosso, J. A.; Kiau, S.; Leftheris, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1368-1371
²³⁸ SANOFI-AVENTIS Patent : WO2008/121670 A1, **2008**

3-methyl-1H-indol-1-amine (262)



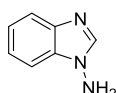
M.W. : 146,19 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 3-methylindole commercial.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 5.72 (brs, 2H), 3.30 (q, J = 1.0 Hz, 1H), 3.17-2.50 (m, 4H), 7.05 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 3.8, 1H), 4.66 (brs, 2H).

Ces données sont en accord avec la littérature.²³⁷

1H-benzo[d]imidazol-1-amine (263)



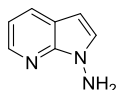
M.W. : 132,17 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du benzimidazole commercial.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (s, 1H), 7.16-8.03 (m, 4H), 4.84 (brs, 2H).

Ces données sont en accord avec la littérature.²³⁹

1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-amine (264)



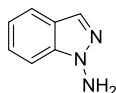
M.W. : 132,17 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du benzimidazole commercial.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.34 (d, H), 7.91 (m, H), 7.35 (m, H), 7.09 (m, H), 6.35 (d, H), 5.04 (br, 2N-H).

Ces données sont en accord avec la littérature.²³⁸

1H-benzo[d]imidazol-1-amine (265)



M.W. : 132,17 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir de l'indazole commercial.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (d, J = 21.3 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 0.37 – -0.15 (m, 2H).

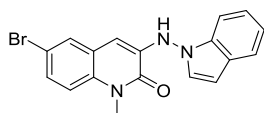
Ces données sont en accord avec la littérature.²³⁸

Obtention des produits de couplages :

Procédure générale B : Couplage de Buchwald-Hartwig : mono-arylation des N-aminoazoles.

Dans un tube scellé sec et sous atmosphère inerte sont introduits du Pd₂dba₃ (2.5% mol), Xantphos (5% mol), le N-aminoazole (1 éq), l'électrophile chloré (2 éq), le tBuOK (1.5 éq.), le LiCl (2 éq.) et le toluène (2 mL). Après avoir scellé le tube, le milieu réactionnel est chauffé à 130°C pendant 3 heures. Le brut est filtré sur célite, lavé avec de l'acétate d'éthyle. Enfin, le brut est concentré sous vide et le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

3-(1H-indol-1-ylamino)-6-bromo-1-methylquinolin-2(1H)-one (266)



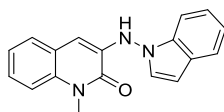
$C_{18}H_{14}BrN_3O$

M.W. : 368,23 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1H-indol-1-amine **192** (60 mg, 0,25 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **267** est obtenu avec un rendement de 63 %.

Yield 63%, White-yellow solid, m.p. : 237-239°C, R_f = 0.47 (cyclohexane/AcOEt 7:3) ;IR (neat): 3261, 1617, 1609, 1499, 1456, 1426, 1324, 1218, 115, 910, 881, 798, 748, 718; ¹H NMR (300 MHz, d₆ DMSO): δ 9.60 (s, 1H), 7.70-7.56 (m, 2H), 7.53-7.37 (m, 3H), 7.23-7.03 (m, 3H), 6.58 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.75 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO): δ 155.7 (CO), 137.8 (C), 134.7 (C), 133.2 (C), 126.2 (C), 122.8 (C), 114.6 (C), 129.0 (CH), 128.4 (CH), 127.9 (CH), 121.9 (CH), 120.8 (CH), 119.8 (CH), 116.5 (CH), 109.1 (CH), 105.5 (CH), 100.4 (CH), 29.6 (CH₃); MS (ESI positive): m/z=370.0 [M+H]⁺;

3-(1H-indol-1-ylamino)-1-methylquinolin-2(1H)-one (**267**)



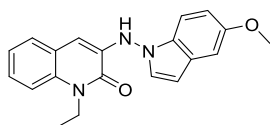
$C_{18}H_{15}N_3O$

M.W. : 289,33 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1H-indol-1-amine **192** (60 mg, 0,25 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **267** est obtenu avec un rendement de 86 %.

Yield 86%, White-yellow solid, m.p. : 202-204°C, R_f = 0.33 (DCM) ;IR (neat): 3259, 1642, 1614, 1594, 1514, 1473, 1412, 1369, 1324, 1219, 1111, 870; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H, J_F=6.5Hz, J₂=2.5Hz), 7.4-1-7.10 (m, 8H), 6.60 (d, 1H, J=3.4Hz), 6.19 (s, 1H), 3.87 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 157.1 (CO), 136.2(C), 135.4(C), 134.7(C), 126.6(C), 121.2 (C) 128.3(CH), 127.0(CH), 122.9(CH), 122.6(CH), 121.2, 120.6(CH), 114.0(CH), 109.5(CH), 109.2(CH), 101.3 (CH), 29.9 (CH₃) ; MS (ESI positive): m/z=290.0 [M+H]⁺;

3-(5-methoxy-1H-indol-1-ylamino)-1-ethylquinolin-2(1H)-one (**268**)



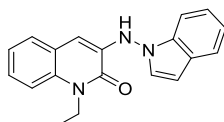
$C_{20}H_{19}N_3O_2$

M.W. : 333,39 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 5-methoxy-1H-indol-1-amine **259** (60 mg, 0,25 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **268** est obtenu avec un rendement de 64 %.

Yield 64%, White-yellow solid, m.p. : 161-163°C, R_f = 0.67 (Cyclohexane: AcOEt 7:3) ;IR (neat): 3331, 1620, 1597, 1504, 1463, 1360; 1248, 1213, 1192, 1145, 1025, 833; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (s, 1H), 7.33-7.43 (m, 2H), 7.06-7.30 (m, 5H), 6.86 (d, 1H, J=8.8Hz), 6.52 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.49 (q, 2H, J=7.1Hz), 3.87 (s, 3H), 1.44 (t, 3H, J=7.1Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 156.6 (CO), 154.8 (C), 136.2 (C), 133.5 (C), 130.5 (C), 127.0(C), 121.6 (C), 128.8 (CH), 127.1 (CH), 126.9 (CH), 122.6 (CH), 113.8 (CH), 112.7 (CH), 110.0 (CH), 109.4 (CH), 102.9 (CH), 100.8 (CH), 55.8 (CH₃), 12.8 (CH₃), 37.2 (CH₂) ; MS (ESI positive): m/z=334.0 [M+H]⁺;

3-(1H-indol-1-ylamino)-1-ethylquinolin-2(1H)-one. (**269**)



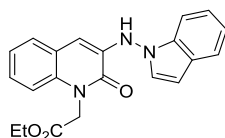
$C_{19}H_{17}N_3O$

M.W. : 303,37 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1H-indol-1-amine **192** (60 mg, 0,25 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **269** est obtenu avec un rendement de 91 %.

Yield 91%, White-yellow solid, m.p. : 173-175°C, R_f = 0.39 (DCM) ;IR (neat): 3267,1647, 1603, 1593, 1515, 1460, 1382, 1338, 1309, 1250, 1213, 1191, 867, 838, 737; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.66-7.74 (se, 1H), 7.61 (d, 1H, J=7.1Hz), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.24 (d, 1H, J=7.9Hz), 7.00-7.20 (m, 5H), 6.52 (d, 1H, J=3.2Hz), 6.11 (s, 1H), 4.42 (q, 2H, J=7.1Hz), 1.37 (t, 3H, J=7.1Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 156.6 (CO), 136.1 (C), 135.4 (C), 133.5 (C), 126.6 (C), 121.5 (C), 128.2 (CH), 127.2 (CH), 126.9 (CH), 122.6 (CH), 121.1 (CH), 120.5 (CH), 113.8 (CH), 109.5 (CH), 109.2 (CH), 101.3 (CH), 37.8 (CH₂), 12.8 (CH₃); MS (ESI positive): m/z=304.0 [M+H]⁺;

Ethyl 2-(3-(1H-indolylamino)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)acetate. (**270**)



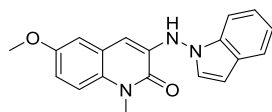
$C_{21}H_{19}N_3O_3$

M.W. : 361,40 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1H-indol-1-amine **192** (60 mg, 0,25 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **270** est obtenu avec un rendement de 75 %.

Yield 75%, White-yellow solid, m.p. : 138-140°C, Rf = 0.42 (DCM) ;IR (neat): 3263, 1735, 1647, 1619, 1588, 1462, 1374, 1202, 732; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (s, 1H), 7.57 (dd, 1H, J=6.4Hz, J=2.0Hz), 6.93-7.30 (m, 8H), 6.49 (d, 1H, J=3.2Hz), 6.11 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.17 (q, 2H, J=7.1Hz), 1.19 (t, 3H, J=7.1Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.8 (CO), 157.1 (CO), 135.9 (C), 135.5 (C), 134.0 (C), 126.6 (C), 121.4 (C), 128.3 (CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 123.2 (CH), 122.7 (CH), 121.2 (CH), 121.6 (CH), 113.4 (CH), 110.3 (CH), 109.3 (CH), 101.5 (CH), 62.0 (CH₂), 44.3 (CH₂), 14.2 (CH₃); MS (ESI positive): m/z=362.0 [M+H]⁺;

3-(1H-indol-1-ylamino)-6-methoxy-1-ethylquinolin-2(1H)-one (271)



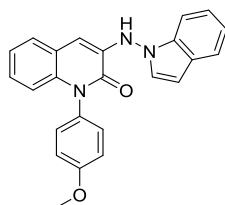
$C_{19}H_{17}N_3O_2$

M.W. : 319,36 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1H-indol-1-amine **192** (60 mg, 0,25 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **270** est obtenu avec un rendement de 61 %.

Yield 61%, White-yellow solid, m.p. : 164-166°C, Rf = 0.39 (Cyclohexane: AcOEt 7/3) ;IR (neat): 3237, 1644, 1595, 1506, 1456, 1431, 1308, 1238, 1211, 1039, 877, 807, 763; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ, 7.72 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H, J=5.9Hz, J=1.5Hz), 7.06-7.29 (m, 5H), 6.90 (ddd, 1H, J=9.2Hz, J=3.0Hz, J=1.2Hz), 6.56 (dd, 1H, J=20.0Hz, J=3.0Hz), 6.03 (s, 1H, NH), 4.38 (q, 2H, J=7.1Hz), 3.65 (s, 3H), 1.35 (t, 3H, J=7.2Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 156.0 (CO), 155.1 (C), 136.6 (C), 135.4 (C), 128.0 (C), 126.6 (C), 122.5 (C), 128.3 (CH), 122.6 (CH), 121.1 (CH), 120.5 (CH), 115.9 (CH), 115.1 (CH), 109.3 (CH), 109.0 (CH), 108.7 (CH), 101.3 (CH), 55.5 (CH₃), 12.9 (CH₃), 38.0 (CH₂); MS (ESI positive): m/z=334.0 [M+H]⁺.

3-(1H-indol-1-ylamino)-1-(4-methoxyphenyl)quinolin-2(1H)-one. (272)



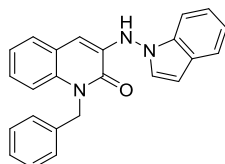
$C_{24}H_{19}N_3O_2$

M.W. : 381,44 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1H-indol-1-amine **192** (60 mg, 0,25 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **272** est obtenu avec un rendement de 50 %.

Yield 50%, White-yellow solid, m.p. : 198-200°C, Rf = 0.38 (Cyclohexane: AcOEt 8/2) ;IR (neat): 3312, 1650, 1617, 1573, 1508, 1457, 1353, 1299, 1248, 1146, 1035, 906, 760, 725; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ, 7.64 (d, 1H, J=4.3Hz), 7.61 (s, 1H), 7.30 (d, 1H, J=7.3Hz), 7.24-6.97 (m, 10H), 6.63 (d, 1H, J=8.3Hz), 6.55 (d, 1H, J=3.2Hz), 6.20 (s, 1H), 3.85 (m, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.9 (CO), 157.5 (CO), 136.4 (C), 136.3 (C), 135.6 (C), 129.7 (C), 126.6 (C), 121.1 (C), 129.6 (CH), 128.2 (CH), 126.6 (CH), 126.5 (CH), 123.0 (CH), 122.7 (CH), 121.2 (CH), 120.6 (CH), 115.9 (CH), 115.5 (CH), 109.9 (CH), 109.3 (CH), 101.5 (CH), 62.0 (CH₂), 44.3 (CH₂), 14.2 (CH₃). ;MS (ESI positive): m/z=382.0 [M+H]⁺.

3-(1H-indol-1-ylamino)-1-benzylquinolin-2(1H)-one (273)



$C_{24}H_{19}N_3O$

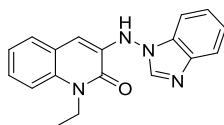
M.W. : 365,44 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1H-indol-1-amine **192** (60 mg, 0,25 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **273** est obtenu avec un rendement de 82 %.

Yield 82%, White-yellow solid, m.p. : 205-207°C, Rf = 0.65 (Cyclohexane: AcOEt 7/3) ;IR (neat): 3258, 2046, 2019, 1632, 1629, 1593, 1470, 1456, 1453, 1323, 1250, 1235, 1222, 1176, 870, 746, 707; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ, 7.77 (s, 1H), 7.70 (dd, 1H, J=6.6Hz, J=1.6Hz), 7.39-7.32 (m, 3H), 7.31-7.15 (m, 9H), 7.13-7.06(m, 1H), 6.62 (d, 1H, J=3.3Hz), 6.26 (s, 1H), 5.69

(s, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 157.4 (CO) 142.1 (C), 136.0 (C), 135.9 (C), 135.4 (C), 134.1 (C), 121.5 (C), 143.8 (CH), 128.9 (CH), 128.2 (2CH), 127.5 (CH), 127.0 (CH), 126.6 (2CH), 122.9 (CH), 122.7 (CH), 121.2 (CH), 120.6 (CH), 111.8 (CH), 110.1 (CH), 109.3 (CH), 101.4 (CH), 46.5 (CH₂).; **MS** (ESI positive): m/z=366.0 [M+H]⁺.

3-(1H-benzo[d]imidazol-1-ylamino)-1-ethylquinolin-2(1H)-one (**274**)

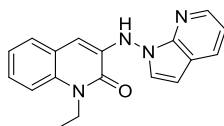


C₁₈H₁₆N₄O

M.W. : 304,35 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1H-benzo[d]imidazol-1-amine **263** (60 mg, 0,25 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **274** est obtenu avec un rendement de 72 %. Yield 72%, White-yellow solid, m.p. : 219-221°C, Rf = 0.65 (Cyclohexane: AcOEt 5/5) ; **IR (neat)**: 3317, 1647, 1626, 1600, 1485, 1461, 1426, 1441, 1371, 1323, 1294, 1235, 1218, 1176, 941, 882, 873, 774, 754; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ, 8.05 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.4-7.0 (m, 7H), 6.20 (s, 1H), 4.42 (q, 2H, J=7.1Hz), 1.37 (t, 3H, J=7.1Hz); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 156.9 (CO), 139.9 (C), 136.1 (C), 134.1 (C), 122.7 (C), 121.5 (C), 133.4 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 122.7 (CH), 122.0 (CH), 121.3 (CH), 113.9 (CH), 111.4 (CH), 109.4 (CH), 38.0 (CH₂), 12.9 (CH₃); **MS** (ESI positive): m/z=305.0 [M+H]⁺.

3-(1H-benzo[d]imidazol-1-ylamino)-1-ethylquinolin-2(1H)-one (**275**)

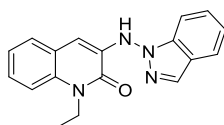


C₁₈H₁₆N₄O

M.W. : 304,35 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-H-Pyrrolo[2,3-b]pyridine-1-amine **265** (60 mg, 0,25 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **275** est obtenu avec un rendement de 79 %. Yield 79%, White-yellow solid, m.p. : 207-209°C, Rf = 0.27 (Cyclohexane: AcOEt 7/3) ; **IR (neat)**: 3242, 1661, 1617, 1596, 1485, 1470, 1462, 1362, 1323, 1279, 1220, 1205, 1182, 1044, 796, 710; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (d, 1H, J=4.7Hz), 8.00 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.96 (s, 1H), 7.42 (d, 1H, J=3.7Hz), 7.37-7.13 (m, 10H), 7.11-7.3 (m, 1H), 6.59 (d, 1H, J=3.7Hz), 6.25 (s, 1H), 5.66 (s, 2H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 157.4 (CO) 146.2 (C), 136.7 (C), 136.0 (C), 134.4 (C), 121.4 (C), 119.2 (C), 144.1 (CH), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 127.4 (CH), 127.0 (CH), 126.7 (CH), 122.7 (CH), 117.0 (CH), 114.8 (CH), 110.3 (CH), 99.3 (CH), 46.5 (CH₂).; **MS** (ESI positive): m/z=367.0 [M+H]⁺.

3-(1H-indazol-1-ylamino)-1-ethylquinolin-2(1H)-one (**276**)

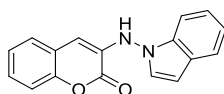


C₁₈H₁₆N₄O

M.W. : 304,35 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1H-indazol-1-ylamine **264** (60 mg, 0,25 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **276** est obtenu avec un rendement de 79 %. Yield 79%, White-yellow solid, m.p. : 177-179°C, Rf = 0.61 (Cyclohexane: AcOEt 7/3) ; **IR (neat)**: 3313, 1647, 1626, 1588, 1500, 1461, 1426, 1397, 1353, 1220, 1044, 1029, 882, 838; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.47 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.38 (t, 1H, J=7.6Hz), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.23-7.10 (m, 3H), 6.08 (s, 1H), 4.42 (q, 2H, J=7.1Hz), 1.37 (t, 3H, J=7.0Hz); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 156.9 (CO), 139.9 (C), 136.1 (C), 134.1 (C), 122.7 (C), 121.5 (C), 133.4 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 122.7 (CH), 122.0 (CH), 121.3 (CH), 113.9 (CH), 111.4 (CH), 109.4 (CH), 38.0 (CH₂), 12.9 (CH₃); **MS** (ESI positive): m/z=305.0 [M+H]⁺.

3-(1H-indol-1-ylamino)-2H-chromen-2-one (**277**)



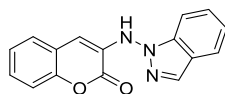
C₁₇H₁₂N₂O₂

M.W. : 276,30 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1H-indol-1-ylamine **192** (60 mg, 0,25 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **277** est obtenu avec un rendement de 75 %. Yield 75%, White-yellow solid, m.p. : 162-164°C, Rf = 0.68 (Cyclohexane: AcOEt 9/1) ; **IR (neat)**: 3294, 1713, 1672, 1603, 1573, 1495, 1456, 1194, 1130, 881, 741; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.42 (s, 1H), 7.42-7.09 (m, 8H), 6.60 (d,

1H, J=3.4Hz), 6.08 (s, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 157.6 (CO), 149.2 (V), 135.1 (C), 132.3 (C), 126.6 (C), 120.0 (C), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 126.2 (CH), 124.9 (CH), 123.0 (CH), 121.3 (CH), 120.9 (CH), 116.2 (CH), 111.7 (CH), 109.0 (CH), 101.9 (CH); MS (ESI positive): m/z=277.0 [M+H]⁺.

3-(1H-indazol-1-ylamino)-2H-chromen-2-one (278)



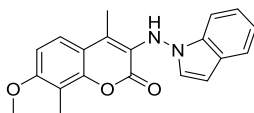
C₁₆H₁₁N₃O₂

M.W. : 277,28 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1H-indazol-1-ylamine **265** (60 mg, 0,25 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **278** est obtenu avec un rendement de 69 %.

Yield 69%, White-yellow solid, m.p. : 180-182°C, R_f = 0.40 (Cyclohexane: AcOEt 7/3); IR (neat): 3213, 1717, 1606, 1573, 1458, 1368, 1294, 1193, 1127, 1098, 944, 895, 851, 746; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.84-7.77(m, 1H), 7.70 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.46-7.33(m, 2H), 7.31-7.14(m, 3H), 7.12-7.00 (m, 2H), 5.99 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 157.6 (CO), 149.5 (C), 139.5 (C), 132.2 (C), 122.5 (C), 119.7 (C), 133.7 (CH), 128.3 (CH), 127.8 (CH), 126.3 (CH), 124.8 (CH), 122.0 (CH), 121.2 (CH), 116.2 (CH), 113.6 (CH), 109.0 (CH); MS (ESI positive): m/z=278.0 [M+H]⁺.

3-(1H-indol-1-ylamino)-7-methoxy-4,8-dimethyl-2H-chromen-2-one (279)



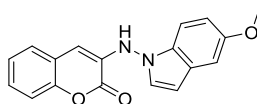
C₂₀H₁₈N₂O₃

M.W. : 334,38 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1H-indol-1-ylamine **192** (60 mg, 0,25 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **279** est obtenu avec un rendement de 29 %.

Yield 29%, White-yellow solid, m.p. : 195-197°C, R_f = 0.58 (Cyclohexane: AcOEt 8/2); IR (neat): 3290, 1683, 1599, 1573, 1500, 1485, 1285, 1250, 1124, 891; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (d, 1H, J=7.7Hz), 7.46 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.41 (s, 1H), 7.19-7.7.34 (m, 3H), 7.14 (t, 1H, J=7.4Hz), 6.84 (d, 1H, J=8.9Hz), 6.45-6.50 (se, NH), 3.91 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.89 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.5 (CO), 159.0 (CO), 149.0 (C), 136.0 (C), 135.1 (C), 126.5 (C), 126.0 (C), 114.7 (C), 114.1 (C), 128.0 (CH), 122.5 (CH), 121.8 (CH), 121.1 (CH), 120.2 (CH), 109.4 (CH), 107.3 (CH), 100.96 (CH), 56.0 (CH₃), 12.4 (CH₃), 8.2 (CH₃); MS (ESI positive): m/z=335.0 [M+H]⁺.

3-(5-methoxy-1H-indol-1-ylamino)-2H-chromen-2-one (280)



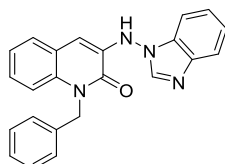
C₁₈H₁₄N₂O₃

M.W. : 306,32 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 5-methoxy-1H-indol-1-amine **259** (60 mg, 0,25 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **280** est obtenu avec un rendement de 65 %.

Yield 65%, White-yellow solid, m.p. : 150-152°C, R_f = 0.58 (Cyclohexane: AcOEt 8/2); IR (neat): 2931, 1723, 1638, 1603, 1573, 1498, 1482, 1187, 1143, 795, 762; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (s, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.21-7.11(m, 5H), 6.89 (dd, 1H, J=8.9Hz, J=2.2Hz), 6.53 (d, 1H, J=3.3Hz), 6.08 (s, 1H), 3.87 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 157.6 (CO), 155.0 (C), 149.2 (C), 132.4 (C), 130.2 (C), 127.1 (C), 120.0 (C), 128.4 (CH), 128.0 (CH), 126.1 (CH), 124.8 (CH), 116.2 (CH), 113.1 (CH), 111.6 (CH), 109.8 (CH), 103.1 (CH), 101.9 (CH), 55.8 (CH₃); MS (ESI positive): m/z=307.0 [M+H]⁺.

3-(1H-benzo[d]imidazol-1-ylamino)-1-benzylquinolin-2(1H)-one (281)



C₂₃H₁₈N₄O

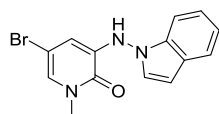
M.W. : 366,42 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1H-benzo[d]imidazol-1-amine **263** (60 mg, 0,25 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **281** est obtenu avec un rendement de 65 %.

Yield 65%, White-yellow solid, m.p. : 232-234°C, R_f = 0.25 (Cyclohexane: AcOEt 6/4); IR (neat): 3265, 2158, 1632, 1615, 1596, 1500, 1453, 1441, 1314, 1220, 1176, 906, 735, 702; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (s, 1H), 8.03 (d, 1H, J=3.9Hz), 7.89 (dd, 1H, J=8.6Hz, J=0.9Hz), 7.21-7.40 (m, 12H), 7.08-7.16 (m, 1H), 6.34 (s, 1H, NH), 5.67 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 157.4 (CO), 142.1 (C), 135.9 (C), 135.2 (C), 134.6 (C), 132.7 (C), 121.1 (C), 143.8 (CH), 129.1 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 127.5

(CH), 126.7 (CH), 124.2 (CH), 123.3 (CH), 121.2 (CH), 115.1 (CH), 111.4 (CH), 109.7 (CH), 46.8 (CH₂). **MS** (ESI positive): m/z=367.0 [M+H]⁺.

3-(1H-indolylamino)-5-bromo-1-methylpyridin-2(1H)-one (**282**)



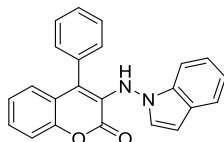
C₁₄H₁₂BrN₃O

M.W. : 318,17 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1H-indol-1-ylamine **192** (60 mg, 0,25 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **282** est obtenu avec un rendement de 41 %.

Yield 41%, White-yellow solid, Rf = 0.28 (Cyclohexane: AcOEt 7/3) ; **IR** (neat): 3218, 1642, 1586, 1470, 1418, 1327, 1217, 1214, 1092, 1043, 908, 888, 732; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (se, 1H), 7.57 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.23-7.03 (m, 4H), 6.87 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.51 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 155.3 (CO), 138.2 (C), 135.2 (C), 126.6 (C), 99.3 (C), 127.9 (CH), 127.1 (CH), 122.7 (CH), 121.2 (CH), 120.7 (CH), 114.4 (CH), 109.0 (CH), 101.7 (CH), 37.2 (CH₃). **MS** (ESI positive): m/z=320.0 [M+H]⁺.

3-((1H-indol-1-yl)amino)-4-phenyl-2H-chromen-2-one (**284**)



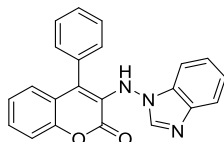
C₂₃H₁₆N₂O₂

M.W. : 352,39 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1H-indol-1-ylamine **192** (60 mg, 0,25 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **284** est obtenu avec un rendement de 66 %.

Yield 66%, White-yellow solid, m.p. : 178-180°C, Rf = 0.80 (Cyclohexane: AcOEt 8/2) ; **IR** (neat): 2909, 1814, 1754, 1624, 1554, 1523, 1432, 1198, 1124, 830; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.56-7.32 (m, 4H), 7.21-6.91 (m, 5H), 6.80-6.42 (m, 4H), 6.45 (d, 1H, J=3.3Hz), 4.3 (s, 2H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 151.8 (C), 136.9 (C), 133.9 (C), 133.7 (C), 133.7 (2CH), 130.4 (2CH), 129.6 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (C), 128.3 (C), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 126.8 (CH), 126.5 (CH), 125.9 (CH), 125.0 (CH), 124.4 (C), 111.1 (CH), 101.0 (CH), 63.2 (CH₂). **MS** (ESI positive): m/z=353.0 [M+H]⁺.

3-((1H-benzo[d]imidazol-1-yl)amino)-4-phenyl-2H-chromen-2-one (**285**)



C₂₂H₁₅N₃O₂

M.W. : 352,39 g.mol⁻¹

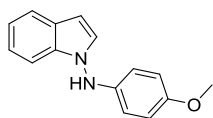
La réaction est effectuée à partir du 1H-benzo[d]imidazol-1-amine **263** (60 mg, 0,25 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **285** est obtenu avec un rendement de 59 %.

Yield 59%, White-yellow solid, m.p. : 198-200°C, Rf = 0.76 (Cyclohexane: AcOEt 8/2) ; **IR** (neat): 2899, 1804, 1723, 1649, 1534, 1510, 1421, 1139, 1105, 834; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.84-7.56 (m, 3H), 7.55-7.02 (m, 6H), 6.55-6.95 (m, 4H), 4.3 (s, 2H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 151.8 (C), 141.5 (C), 133.9 (C), 133.2 (C), 132.0 (C), 130.1 (2CH), 129.7 (2CH), 129.2 (CH), 128.7 (CH), 127.5 (CH), 124.8 (CH), 124.4 (C), 124.1 (2CH), 121.8 (2CH), 115.7 (CH), 114.2 (C), 109.1 (CH), 63.2 (CH₂). **MS** (ESI positive): m/z=353.1 [M+H]⁺.

Procédure générale C : Couplage de Buchwald-Hartwig : mono-arylation des N-aminoazoles.

Dans un tube scellé sec et sous atmosphère inerte sont introduits du Pd₂dba₃ (2.5% mol), Xphos (5% mol), le N-aminoazole (1 éq), l'électrophile chloré (2 éq), le tBuOK (1.5 éq.), le LiCl (2 éq.) et le toluène (2 mL). Après avoir scellé le tube, le milieu réactionnel est chauffé à 130°C pendant 3 heures. Le brut est filtré sur célite, lavé avec de l'acétate d'éthyle. Enfin, le brut est concentré sous vide et le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

N-(4-methoxyphenyl)-1H-indol-1-amine (**286**)



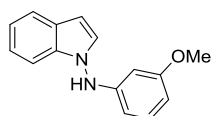
$C_{15}H_{14}N_2O$

M.W. : 238,29 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1H-indol-1-amine **192** (60 mg, 0,25 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **286** est obtenu avec un rendement de 78 %.

Yield 78% (70mg), White-yellow solid, m.p. : 105-107°C, Rf = 0.53 (8/2 Cyclohexane/EtOAc) ; **IR (neat)**: 3457, 3417, 3348, 3319, 3232, 2268, 2193, 2171, 2023, 1929, 1509, 1453, 1293, 1236, 1214, 1180, 1033, 8826, 763, 743; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 1H), 7.24 – 7.08 (m, 3H), 6.76 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.57 – 6.42 (m, 4H), 3.74 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 154.55 (C), 141.11 (C), 135.86 (C), 128.70 (CH), 126.63 (C), 122.33 (CH), 121.08 (CH), 120.26 (CH), 114.77 (2CH), 114.25 (2CH), 109.50 (CH), 100.58 (CH), 55.63 (CH₃); **MS** (ESI positive): *m/z*=239 [M+H]⁺; **HR-MS** (APCI positive): *m/z*=239.1180, calcd. for C₁₅H₁₄N₂O (M+H): 239.1179.

N-(3-methoxyphenyl)-1H-indol-1-amine(**290**)



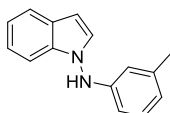
$C_{15}H_{14}N_2O$

M.W. : 238,29 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1H-indol-1-amine **192** (60 mg, 0,25 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **290** est obtenu avec un rendement de 67 %.

Yield 67% (60mg), White-yellow oil, Rf = 0.53 (8/2 Cyclohexane/EtOAc) ; **IR (neat)**: 3309, 3056, 2834, 2359, 2270, 2229, 2155, 2140, 2085, 2023, 1598, 11502, 1457, 1387, 1328, 1283, 1265, 1223, 1208, 1192, 1152, 1091, 1008; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.43 – 7.12 (m, 5H), 6.62 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.61 (s, NH), 6.54 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 6.28 – 6.11 (m, 2H), 3.75 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 160.94 (C), 148.94 (C), 135.98 (C), 130.39 (CH), 128.79 (CH), 126.69 (C), 122.55 (CH), 121.19 (CH), 120.48 (CH), 109.53 (CH), 106.36 (CH), 105.46 (CH), 100.96 (CH), 99.11 (CH), 55.28 (OMe); **MS** (ESI positive): *m/z*=239 [M+H]⁺; **HR-MS** (ESI positive): *m/z*=239.1192, calcd. For C₁₅H₁₄N₂O (M+H): 239.1184.

N-(*m*-tolyl)-1H-indol-1-amine (**291**)



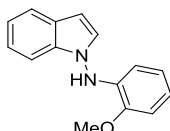
$C_{15}H_{14}N_2$

M.W. : 222,29 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1H-indol-1-amine **192** (60 mg, 0,25 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **291** est obtenu avec un rendement de 83 %.

Yield 83% (70mg), brown oil, Rf = 0.70 (8/2 Cyclohexane/EtOAc) ; **IR (neat)**: 3465, 3342, 3317, 3292, 2550, 2372, 2331, 2255, 2163, 2053, 199, 1976, 1611, 1595, 1507, 1489, 1454, 1329, 1245, 1219, 1150, 1124, 1090, 1044, 1008; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70 – 7.66 (m, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 1H), 7.25 – 7.16 (m, 3H), 7.10 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 3.3, 0.8 Hz, 1H), 6.52 (bs, 1H), 6.38 (bs, 1H), 6.33 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 147.40 (C), 139.39 (C), 135.92 (C), 129.24 (CH), 128.68 (CH), 126.54 (C), 122.37 (CH), 122.06 (CH), 121.02 (CH), 120.28 (CH), 113.30 (CH), 109.90 (CH), 109.44 (CH), 100.72 (CH), 21.50 (CH₃); **MS**(APCI negative, *m/z*, %) : 221 ([M-H]⁻, 100); Anal. Calc. for C₁₅H₁₄N₂ : C, 81.05; H, 6.35; N, 12.60.

N-(2-methoxyphenyl)-1H-indol-1-amine (**292**)



$C_{15}H_{14}N_2O$

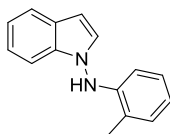
M.W. : 238,29 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1H-indol-1-amine **192** (60 mg, 0,25 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **292** est obtenu avec un rendement de 79 %.

Yield 79% (71mg), White-yellow solid, m.p. : 80-82°C, Rf = 0.50 (8/2 Cyclohexane/EtOAc) ; **IR (neat)**: 3480, 3447, 3159, 2834, 2790, 2360, 2270, 2250, 2198, 2148, 2114, 2014, 1961, 1921, 1900, 1600, 1502, 1460, 1429, 1328, 1292, 1249, 1211, 1175, 1153, 11126, 1114, 1089, 1047, 1027, 913; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.35 – 7.09 (m, 5H), 6.96 – 6.80 (m, 2H), 6.71 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz,

CDCl₃) δ 146.41 (C), 136.84 (C), 135.99 (C), 128.99 (CH), 126.75 (C), 122.43 (CH), 121.47 (CH), 121.16 (CH), 120.92 (CH), 120.36 (CH), 112.72 (CH), 110.20 (CH), 109.49 (CH), 100.77 (CH), 77.16 (CH), 55.78 (OMe); MS(ESI positive): $m/z=239$ [M+H]⁺; **HR-MS** (ESI): $m/z=239.1182$, calcd. for C₁₅H₁₄N₂O (M+H): 239.1184.

N-(o-tolyl)-1H-indol-1-amine (**293**)



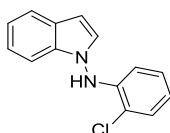
C₁₅H₁₄N₂

M.W. : 222,29 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1H-indol-1-amine **192** (60 mg, 0,25 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **293** est obtenu avec un rendement de 98 %.

Yield 98% (80mg), White-yellow solid, m.p. : 98-100°C, R_f = 0.39 (9/1 Cyclohexane/EtOAc) ; **IR (neat)**: 3481, 3351, 3328, 3084, 2947, 2360, 2330, 2134, 1996, 1504, 1245, 742, 714, 647, 632; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.80 – 7.60 (m, 1H), 7.39 – 7.06 (m, 5H), 7.08 – 6.73 (m, 2H), 6.56 (m, 1H), 2.38 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 145.10 (C), 135.84 (C), 130.53 (CH), 128.85 (CH), 127.34 (CH), 126.62 (C), 122.45 (CH), 121.43 (C), 121.14 (CH), 120.81 (CH), 120.39 (CH), 111.92 (CH), 109.36 (CH), 100.83 (CH), 17.18 (CH₃); MS (ESI positive): $m/z=223$ [M+H]⁺; **HR-MS** (ESI): $m/z=223.1228$, calcd. for C₁₅H₁₄N₂ (M+H)⁺: 223.1235.

N-(2-chlorophenyl)-1H-indol-1-amine (**294**)



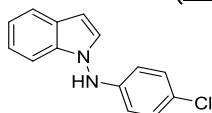
C₁₄H₁₁ClN₂

M.W. : 242,71 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1H-indol-1-amine **192** (60 mg, 0,25 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **294** est obtenu avec un rendement de 76 %.

Yield 76% (70mg), White-yellow solid, m.p. : 75-77°C, R_f = 0.67 (8/2 Cyclohexane/EtOAc) ; **IR (neat)**: 3315, 2178, 2153, 1593, 1514, 1491, 1453, 1389, 1329, 1296, 1238, 1216, 1132, 1088, 1052, 1035, 1009, 931; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.81 – 7.68 (m, 1H), 7.44 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.37 – 7.18 (m, 4H+NH), 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (td, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 143.31 (C), 135.72 (C), 129.47 (CH), 128.70 (CH), 128.16 (CH), 126.80 (C), 122.77 (CH), 121.53 (CH), 121.31 (CH), 120.72 (CH), 118.08 (C), 113.63 (CH), 109.32 (CH), 101.37 (CH); MS (ESI positive): $m/z=243$ [M+H]⁺; **HR-MS** (ESI positive): $m/z=243.0690$, calcd. for C₁₄H₁₁ClN₂ (M+H): 243.0689.

N-(4-chlorophenyl)-1H-indol-1-amine (**295**)



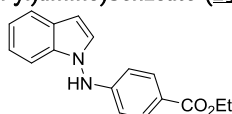
C₁₄H₁₁ClN₂

M.W. : 242,71 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1H-indol-1-amine **192** (60 mg, 0,25 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **295** est obtenu avec un rendement de 61%.

Yield 61% (56mg), White-yellow solid, m.p. : 103-105°C, R_f = 0.50 (9/1 Cyclohexane/EtOAc) ; **IR (neat)**: 3447, 3338, 3132, 3058, 2330, 2124, 1597, 1514, 1490, 1453, 1327, 1282, 1243, 1216, 1173, 1125, 1089, 1045, 1007, 929; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.74 – 7.59 (m, 1H), 7.35 – 7.02 (m, 6H), 6.61 (s, 1H), 6.55 (dd, J = 3.4, 0.7 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 8.9 Hz, 2H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 146.08 (C), 135.77 (C), 129.48 (2CH), 128.56 (CH), 126.83 (C), 126.14 (C), 122.74 (CH), 121.36 (CH), 120.70 (CH), 114.08 (2CH), 109.43 (CH), 101.29 (CH); MS (APCI negative): $m/z=241$ [M-H]⁻; **HR-MS** (APCI negative): $m/z=241.0525$, calcd. for C₁₄H₁₁ClN₂ (M-H): 241.0527.

ethyl 4-((1H-indol-1-yl)amino)benzoate (**296**)



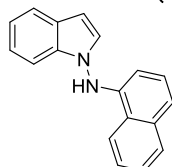
C₁₇H₁₆N₂O₂

M.W. : 280,33 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1H-indol-1-amine **192** (60 mg, 0,25 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **296** est obtenu avec un rendement de 55%.

Yield 55% (60mg), White-yellow solid, m.p. : 165-167°C, R_f = 0.50 (8/2 Cyclohexane/EtOAc) ; **IR (neat)**: 3469, 3421, 3368, 3184, 3105, 2357, 2211, 2016, 1964, 1713, 1688, 1605, 1511, 1367, 1278, 1254, 1217, 1172, 1106, 766; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.72 – 7.59 (m, 1H), 7.24 – 7.13 (m, 4H), 6.92 (s, NH), 6.57 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 166.31 (C), 151.05 (C), 135.57 (C), 131.45 (2CH), 128.35 (CH), 126.64 (C), 123.01 (C), 122.70 (CH), 121.24 (CH), 120.67 (CH), 111.63 (2CH), 109.20 (CH), 101.41 (CH), 60.58 (CH₂), 14.35 (CH₃); MS (ESI positive): *m/z*=281 [M+H]⁺; **HR-MS**(ESI): *m/z*=281.1290, calcd. for C₁₇H₁₆N₂O₂ (M+H):281.1299.

N-(naphthalen-1-yl)-1H-indol-1-amine (297)



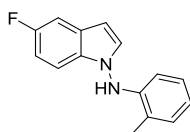
C₁₈H₁₄N₂

M.W. : 258,32 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1H-indol-1-amine **192** (60 mg, 0,25 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **297** est obtenu avec un rendement de 57 %.

Yield 57% (56mg), White-yellow oil, R_f = 0.49 (9/1 Cyclohexane/EtOAc) ; **IR (neat)**: 2936, 2210, 2173, 2037, 2020, 1984, 1590,1504, 1486, 1462, 1449, 1425, 1410, 1353, 1325, 1264, 1234,1209, 1180; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01 – 7.86 (m, 2H), 7.78 – 7.68 (m, 1H), 7.63 – 7.52 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.33 – 7.11 (m, 6H), 6.64 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 141.96 (C), 135.66 (C), 134.07 (C), 128.87 (CH), 128.68 (CH), 126.69 (C), 126.25 (CH), 126.17 (CH), 125.73 (CH), 122.50 (CH), 122.13 (C), 121.26 (CH), 121.22 (CH), 120.46 (CH), 119.51 (CH), 109.37 (CH), 107.33 (CH), 101.06 (CH); MS (ESI positive): *m/z*=259 [M+H]⁺; **HR-MS** (ESI):*m/z*=259.1234, calcd. for C₁₈H₁₄N₂ (M+H)⁺: 259.1235.

5-fluoro-N-(o-tolyl)-1H-indol-1-amine (298)



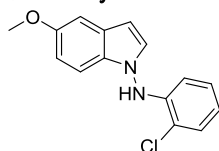
C₁₅H₁₃FN₂

M.W. : 240,28 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 5-fluoro-1H-indol-1-amine **261** (60 mg, 0,25 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **298** est obtenu avec un rendement de 65 %.

Yield 65% (46mg), orange oil, R_f = 0.46 (9/1 Cyclohexane/EtOAc) ; **IR (neat)**: 3361, 2174, 2040, 1589, 1501, 1469, 1442, 1364, 1335, 1300, 1274, 1229, 1124, 1047, 945, 863; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (dd, *J* = 9.4, 2.3 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.23 – 7.10 (m, 2H), 7.05 – 6.92 (m, 2H), 6.95 – 6.78 (m, 2H), 6.53 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃):δ=158.45 (C) (d, *J*=234.9 Hz), 145.0 (C), 132.49 (C), 130.69(CH), 130.44 (CH), 127.43 (CH), 126.88 (d, *J*=10.3 Hz),121.58 (C), 121.08 (CH), 111.89 (CH), 110.94 (d, *J*=26.4 Hz), 110.18 (d, *J*=9.7 Hz), 106.08 (d, *J*=23.7 Hz),100.82 (d, *J*=4.4 Hz), 17.19 (CH₃); **¹⁹F NMR** (188 MHz,CDCl₃): δ=-122.3 (s); MS (APCI positive): *m/z*=241 [M+H]⁺; **HR-MS** (APCI positive): *m/z*=241.1143, calcd. For C₁₅H₁₃FN₂ (M+H): 241.1136.

N-(2-chlorophenyl)-5-methoxy-1H-indol-1-amine (299)



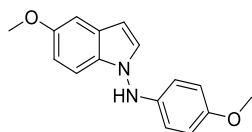
C₁₅H₁₃ClN₂O

M.W. : 272,73 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 5-methoxy-1H-indol-1-amine **259** (60 mg, 0,25 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **299** est obtenu avec un rendement de 70 %.

Yield 70% (59mg), White-yellow oil, R_f = 0.69 (8/2 Cyclohexane/EtOAc) ; **IR (neat)**: 3423, 3337, 2832, 2361, 2163, 2145, 2013, 1961, 1623, 1595, 1494, 1476, 1442, 1385, 1362, 1343, 1301, 1284, 1251, 1229, 1202, 1146, 1127, 1089, 1053, 1032, 936; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.21 – 7.08 (m, 4H), 7.00 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.92 – 6.75 (m, 2H), 6.49 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 154.82 (C), 143.26 (C), 130.69 (C), 129.31 (CH), 129.10 (CH), 128.03 (CH), 127.12 (C), 121.37 (CH), 117.89 (C), 113.47 (CH), 112.83 (CH), 109.98 (CH), 102.90 (CH), 100.74 (CH), 55.81 (OMe); MS (ESI positive): *m/z*=273 [M+H]⁺; **HR-MS** (ESI positive): *m/z*=273.0806, calcd. For C₁₅H₁₃ClN₂O (M+H): 273.0795.

5-methoxy-N-(4-methoxyphenyl)-1H-indol-1-amine (**300**)

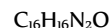
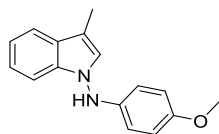


M.W. : 268,32 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 5-methoxy-1H-indol-1-amine **259** (60 mg, 0,25 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **300** est obtenu avec un rendement de 61 %.

Yield 61% (50mg), White-yellow solid, m.p. : 74-76°C, Rf = 0.43 (8/2 Cyclohexane/EtOAc); IR (neat): 3312, 3240, 2833, 2363, 2180, 2001, 1622, 1587, 1509, 1489, 1469, 1433, 1325, 1287, 1243, 1229, 1210, 1180, 1147, 1090, 1031, 937, 823, 800; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (m, 2H), 7.11 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.52 – 6.42 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 154.59 (C), 154.52 (C), 141.19 (C), 130.98 (C), 129.20 (CH), 127.04 (C), 114.75 (2CH), 114.18 (2CH), 112.54 (CH), 110.26 (CH), 102.78 (CH), 100.03 (CH), 55.82 (OMe), 55.61 (OMe); MS (ESI positive): m/z=253 [M+H]⁺; HR-MS (ESI): m/z=253.1347, calcd. for C₁₆H₁₆N₂O (M+H)⁺: 253.1341.

N-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1H-indol-1-amine (**301**)

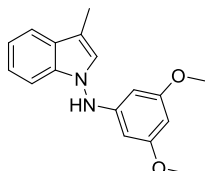


M.W. : 252,32 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 3-methyl-1H-indol-1-amine **262** (60 mg, 0,25 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **301** est obtenu avec un rendement de 70 %.

Yield 70% (59mg), White-yellow solid, m.p. : 115-117°C, Rf = 0.33 (9/1 Cyclohexane/EtOAc); IR (neat): 3429, 2338, 2321, 2246, 2207, 2164, 2060, 2043, 2023, 1984, 1941, 1510, 1453, 1237, 1180, 1033, 824, 741, 703; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (dd, J = 6.5, 1.7 Hz, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 7.22 – 7.10 (m, 2H), 6.96 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.50 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.40 (s, NH), 3.74 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 154.64 (C), 141.52 (C), 136.49 (C), 127.10 (C), 126.10 (CH), 122.43 (CH), 119.71 (CH), 119.12 (CH), 114.91 (2CH), 114.38 (2CH), 110.09 (C), 109.44 (CH), 55.78 (OMe), 9.75 (CH₃); MS(APCI positive, m/z, %) : 253 ([M+H]⁺, 100); Anal. Calc. for C₁₆H₁₆N₂O : C, 76.16; H, 6.39; N, 11.10; O, 6.34

N-(3,5-dimethoxyphenyl)-3-methyl-1H-indol-1-amine (**302**)

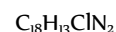
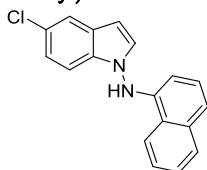


M.W. : 282,34 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 3-methyl-1H-indol-1-amine **262** (60 mg, 0,25 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **302** est obtenu avec un rendement de 48 %.

Yield 48% (46mg), White-yellow oil, Rf = 0.30 (9/1 Cyclohexane/EtOAc); IR (neat): 3489, 3342, 2837, 2162, 2059, 2021, 1621, 1596, 1509, 1478, 1459, 1416, 1343, 1309, 1229, 1204, 1149, 1111, 1068, 1059, 11010, 993; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 1H), 7.23 – 7.10 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 3.68 (s, 6H), 2.34 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 161.77 (2C), 149.76 (C), 136.39 (C), 126.91 (C), 125.91 (CH), 122.38 (CH), 119.66 (CH), 118.96 (CH), 110.17 (C), 109.18 (CH), 92.78 (CH), 91.56 (CH), 55.24 (2OMe), 9.63 (CH₃); MS (ESI positive): m/z=283[M+H]⁺; HR-MS (ESI positive): m/z=283.1448, calcd. For C₁₇H₁₈N₂O₂ (M+H)⁺: 283.1447.

5-chloro-N-(naphthalen-1-yl)-1H-indol-1-amine (**303**)

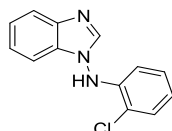


M.W. : 292,77 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 5-Chloro-1H-indol-1-amine **260** (60 mg, 0,25 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **303** est obtenu avec un rendement de 63 %.

Yield 63% (60mg), White-yellow oil, Rf = 0.47 (9/1 Cyclohexane/EtOAc); **IR (neat)**: 3471, 3449, 3418, 3347, 3256, 3233, 3075, 2361, 2246, 2216, 2189, 2163, 2072, 2043, 2024, 1598, 1581, 1526, 1507, 1481, 1457, 1403, 1271, 1205, 1153, 1093, 1058, 905; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.06 – 7.83 (m, 2H), 7.65 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.62 – 7.50 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H), 7.24 – 7.15 (m, 2H), 7.12 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 3.3, 0.7 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 141.67 (C), 134.13 (C), 134.06 (C), 129.94 (C), 129.94 (CH), 128.90 (CH), 127.58 (C), 126.27 (CH), 126.14 (CH), 125.87 (CH), 122.87 (CH), 122.11 (CH), 121.56 (CH), 120.62 (CH), 119.40 (CH), 110.46 (CH), 107.26 (CH), 100.73 (CH); MS(APCI positive, *m/z*, %) : 293 ([*M*+H]⁺, 100); Anal. Calc. for C₁₈H₁₃ClN₂ : C, 73.85; H, 4.48; Cl, 12.11; N, 9.57.

N-(2-chlorophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-amine (**306**)



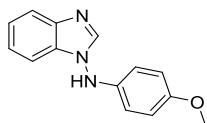
C₁₃H₁₀ClN₃

M.W. : 243,69 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1H-benzo[d]imidazol-1-amine **263** (60 mg, 0,25 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **263** est obtenu avec un rendement de 30%.

Yield 30% (25mg), White-yellow oil, Rf = 0.28 (8/2 Cyclohexane/EtOAc); **IR (neat)**: 3441, 3415, 3394, 3377, 3345, 3314, 3258, 3189, 3113, 3063, 2951, 2811, 2360, 2282, 2207, 2177, 2154, 2131, 2073, 2019, 1988, 1968, 1923, 1594, 837, 817, 742; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 7.87 – 7.81 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.37 – 7.19 (m, 4H), 7.08 – 7.00 (m, 1H), 6.91 (td, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.20 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 143.97 (CH), 142.07 (C), 142.07 (C), 132.90 (C), 129.80 (CH), 128.36 (CH), 124.16 (CH), 123.29 (CH), 122.65 (CH), 121.17 (CH), 118.90 (C), 113.86 (CH), 109.56 (CH); MS(ESI positive): *m/z*=244 [*M*+H]⁺; **HR-MS** (ESI positive):*m/z*=244.0640, calcd. for C₁₃H₁₀ClN₃ (*M*+H): 244.0642.

N-(2-chlorophenyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-amine (**306**)



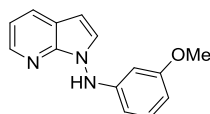
C₁₄H₁₃N₃O

M.W. : 239,28 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1H-benzo[d]imidazol-1-amine **263** (60 mg, 0,25 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **306** est obtenu avec un rendement de 50%.

Yield 50% (45mg), White-yellow oil, Rf = 0.54 (EtOAc); **IR (neat)**: 3419, 3398, 3351, 2365, 2242, 2174, 2025, 1606, 1510, 1478, 1450, 1306, 1277, 1236, 1204, 1175, 1119, 1071, 1032, 1002; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.38 – 7.22 (m, 3H), 6.78 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.78 (s, NH), 6.58 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 155.36 (C), 142.12 (C), 139.71 (C), 133.22 (C), 123.80 (CH), 122.96 (CH), 120.94 (CH), 115.02 (5CH), 109.90 (CH), 55.74 (CH₃); MS (ESI positive): *m/z*=240 [*M*+H]⁺; **HR-MS** (ESI positive): *m/z*=240.1141, calcd. for C₁₄H₁₃N₃O (*M*+H):240.1137.

N-(3-methoxyphenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-amine (**308**)



C₁₄H₁₃N₃O

M.W. : 239,28 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-amine **264** (60 mg, 0,25 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **308** est obtenu avec un rendement de 20%.

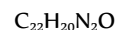
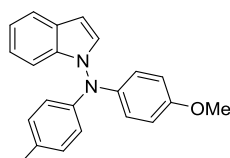
Yield 20% (10mg), White-yellow oil, Rf = 0.50 (9/1 Cyclohexane/EtOAc); **IR (neat)**: 3488, 3202, 2931, 2334, 2187, 2159, 2133, 1931, 1608, 1591, 1515, 1493, 1465, 1420, 1360, 1326, 1291, 1270, 1254, 1217, 1180, 1048, 894, 797, 762, 689; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.47 – 7.30 (m, 3H), 7.13 (dd, *J* = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 6.89 (ddd, *J* = 8.1, 2.5, 1.0 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 160.44 (C), 147.66 (C), 143.74 (CH), 139.73 (C), 130.19 (CH), 129.18 (CH), 128.03 (CH), 121.75 (C), 116.82 (CH), 116.34 (CH), 112.01 (CH), 110.21 (CH), 101.75 (CH), 55.58 (CH₃); MS (ESI positive): *m/z*=240 [*M*+H]⁺; **HR-MS** (ESI positive):*m/z*=240.1133, calcd. for C₁₄H₁₃N₃O (*M*+ H):240.1131.

N-aminoindole dissymétrique:

Procédure générale C : Couplage de Buchwald-Hartwig : seconde arylation des N(aryl)-aminoazoles.

Dans un tube scellé sec et sous atmosphère inerte sont introduits du Pd₂dba₃ (2.5% mol), Xphos (5% mol), le N(aryl)-aminoindole (1 éq), l'électrophile iodé ou bromé (2 éq), le tBuOK (1.5 éq.) et le toluène (2 mL). Après avoir scellé le tube, le milieu réactionnel est chauffé à 130°C pendant 3 heures. Le brut est filtré sur célite, lavé avec de l'acétate d'éthyle. Enfin, le brut est concentré sous vide et le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

N-(4-methoxyphenyl)-N-(p-tolyl)-1H-indol-1-amine (**310**)

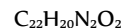
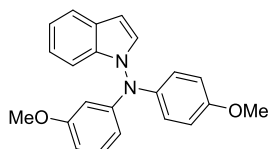


M.W. : 328,42 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du N-(4-methoxyphenyl)-1H-indol-1-amine **286** (60 mg, 0,21 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **310** est obtenu avec un rendement de 75%.

Yield 75% (52mg), White-yellow oil, R_f = 0.67 (95/5 Cyclohexane/EtOAc) ;IR (neat): 3487, 3459, 3411, 3370, 3344, 3313, 3213, 33184, 3120, 2904, 2565, 22533, 2474, 2364, 2213, 2187, 2133, 2107, 2062, 2043, 2006, 1506, 1246, 1176, 809; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.24 – 7.13 (m, 2H), 7.11 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.60 (dd, J = 3.4, 0.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 156.30 (C), 144.24 (C), 138.82 (C), 135.48 (C), 131.37 (C), 129.69 (2CH), 127.59 (CH), 126.20 (C), 122.67 (CH), 122.49 (2CH), 121.09 (CH), 120.46 (CH), 117.02 (2CH), 114.58 (2CH), 109.81 (CH), 101.57 (CH), 55.51 (OMe), 20.58 (CH₃); MS (ESI positive): m/z=329 [M+H]⁺; HR-MS (ESI positive): m/z=329.1669, calcd. for C₂₂H₂₀N₂O (M+H): 329.1654.

N-(3-methoxyphenyl)-N-(4-methoxyphenyl)-1H-indol-1-amine (**311**)

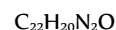
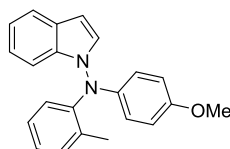


M.W. : 344,41 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du N-(4-methoxyphenyl)-1H-indol-1-amine **286** (60 mg, 0,21 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **311** est obtenu avec un rendement de 78%.

Yield 78% (56mg), White-yellow oil, R_f = 0.50 (95/5 Cyclohexane/EtOAc) ;IR (neat): 3371, 3000, 2835, 2371, 2332, 2285, 2194, 2089, 2022, 1977, 1961, 1599, 1581, 1507, 1490, 1452, 1437, 1329, 1245, 1210, 1183, 1151, 1088, 1033, 1008, 830; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.33 – 6.99 (m, 6H), 6.85 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.53 – 6.43 (m, 1H), 6.34 – 6.24 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.68 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.62 (C), 157.11 (C), 148.39 (C), 138.06 (C), 135.54 (C), 130.04 (CH), 127.63 (CH), 126.34 (C), 124.30 (2CH), 122.86 (CH), 121.25 (CH), 120.64 (CH), 114.79 (2CH), 109.87 (CH), 108.62 (CH), 106.30 (CH), 102.33 (CH), 101.86 (CH), 77.16 (CH), 55.62 (OMe), 55.29 (OMe); MS (ESI positive): m/z=345 [M+H]⁺; HR-MS (ESI positive): m/z=345.1586, calcd. for C₂₂H₂₀N₂O₂ (M+H): 345.1603.

N-(4-methoxyphenyl)-N-(o-tolyl)-1H-indol-1-amine (**312**)



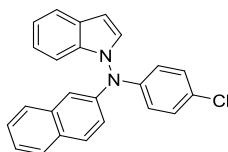
M.W. : 328,42 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du N-(4-methoxyphenyl)-1H-indol-1-amine **286** (60 mg, 0,21 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **312** est obtenu avec un rendement de 73%.

Yield 73% (50mg), White-yellow oil, R_f = 0.84 (9/1 Cyclohexane/EtOAc) ;IR (neat): 3457, 3384, 3058, 2927, 2198, 2176, 2147, 1969, 1505, 1451, 1243, 1211, 1180, 1126, 1034, 826, 762; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 – 7.05 (m, 7H), 6.73 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H),

2.12 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 155.02 (C), 144.49 (C), 141.23 (C), 135.64 (C), 133.51 (C), 131.64 (CH), 127.55 (CH), 127.20 (CH), 126.14 (C), 125.75 (CH), 123.48 (CH), 122.68 (CH), 121.19 (CH), 120.45 (CH), 118.78 (2CH), 114.54 (2CH), 110.18 (CH), 101.36 (CH), 55.65 (OMe), 19.18 (CH₃); MS (APCI positive): m/z=329 [M+H]⁺; **HR-MS** (APCI positive): m/z=329.1637, calcd. for C₂₂H₂₀N₂O (M+H): 329.1648.

N-(4-chlorophenyl)-N-(naphthalen-2-yl)-1H-indol-1-amine (313)



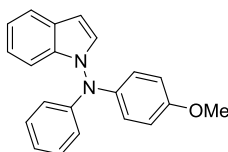
C₂₄H₁₇ClN₂

M.W. : 368,86 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du N-(4-chlorophenyl)-1H-indol-1-amine **295** (60 mg, 0,20 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **313** est obtenu avec un rendement de 67%.

Yield 67% (51mg), White-yellow oil, R_f = 0.77 (95/5 Cyclohexane/EtOAc); **IR** (neat): 1631, 1591, 1513, 1488, 1308, 1287, 1261, 1226, 1163, 1129, 1091, 1072, 1045, 1013, 994, 976, 869, 852, 820, 801, 766, 745; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.77 – 7.66 (m, 2H), 7.62 – 7.51 (m, 2H), 7.45 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.34 – 7.23 (m, 3H), 7.20 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.07 – 6.94 (m, 2H), 6.87 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.55 (dd, J = 3.4, 0.9 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 149.78 (C), 147.95 (C), 140.58 (C), 139.34 (C), 135.83 (C), 134.68 (CH), 134.52 (2CH), 133.16 (C), 133.16 (CH), 132.80 (CH), 132.43 (CH), 131.93 (CH), 131.77 (C), 130.24 (CH), 128.10 (CH), 126.48 (CH), 125.98 (CH), 125.35 (2CH), 125.18 (CH), 120.77 (CH), 114.62 (CH), 107.31 (CH); MS (ESI positive): m/z=369 [M+H]⁺; **HR-MS**(APCI positive): m/z=369.1107, calcd. for C₂₄H₁₇ClN₂ (M+H): 369.1121.

N-(4-methoxyphenyl)-N-phenyl-1H-indol-1-amine (314)



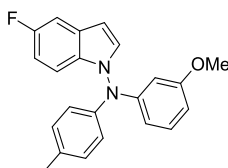
C₂₁H₁₈N₂O

M.W. : 314,39 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du N-(4-methoxyphenyl)-1H-indol-1-amine **286** (60 mg, 0,21 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **314** est obtenu avec un rendement de 65%.

Yield 65% (40mg), White-yellow oil, R_f = 0.87 (9/1 Cyclohexane/EtOAc) ; **IR** (neat): 3323, 3274, 2962, 2360, 2265, 1594, 1507, 1491, 1455, 1246, 1182, 1033 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ=7.65 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 7.39 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.28 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 7.23–7.09 (m, 6 H), 6.91 (t, J=8.3 Hz, 1 H), 6.87–6.80 (m, 2 H), 6.72 (dd, J=7.7, 1.1 Hz, 2 H), 6.62–6.56 (m, 1H), 3.78 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ=156.96 (C), 146.91 (C), 138.29 (C), 135.54 (C), 129.27 (2CH), 127.68 (CH), 126.37 (C), 123.82 (2CH), 122.87 (CH), 121.50 (CH), 121.27 (CH), 120.67 (CH), 116.10 (2CH), 114.81 (2CH), 109.91 (CH), 101.85 (CH), 55.66 (OMe); **MS** (ESI positive): m/z=315 [M+H]⁺.

5-fluoro-N-(3-methoxyphenyl)-N-(p-tolyl)-1H-indol-1-amine (315)



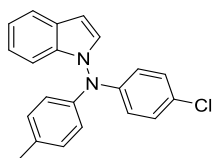
C₂₂H₁₉FN₂O

M.W. : 346,41 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 5-fluoro-N-(3-methoxyphenyl)-1H-indol-1-amine (60 mg, 0,25 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **315** est obtenu avec un rendement de 83%.

Yield 83% (40mg), White-yellow solid, m.p. : 80–82°C, R_f = 0.60 (9/1 Cyclohexane/EtOAc); **IR** (neat): 3454, 3428, 3374, 3349, 3279, 2158, 2037, 2001, 1986, 1601, 1510, 1491, 1469, 1443, 1251, 1229, 1154, 1119, 1042, 946; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33 – 7.22 (m, 3H), 7.16 – 7.05 (m, 3H), 7.01 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.92 (td, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 6.56 – 6.49 (m, 2H), 6.45 – 6.35 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.48 (C), 159.99 (C), 147.27 (C), 142.39 (C), 133.88 (C), 131.94 (C), 129.94 (2CH), 129.28 (CH), 126.41 (C), 120.62 (2CH), 111.17 (CH, d, J = 26.5 Hz), 110.44 (CH, d, J = 9.6 Hz), 109.89 (CH), 107.23 (CH), 106.03 (CH, d, J = 23.5 Hz), 103.65 (CH), 101.61 (CH), 101.55 (CH), 55.20 (OMe), 20.76 (CH₃); ¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) δ -124.5 (s); MS (APCI positive): m/z=347 [M+H]⁺; **HRMS**(APCI positive): m/z=347.1543, calcd. for C₂₂H₁₉FN₂O (M+H): 347.1554.

N-(4-chlorophenyl)-N-(p-tolyl)-1H-indol-1-amine (316)



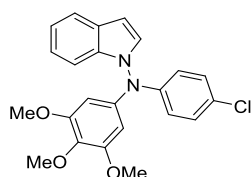
$C_{21}H_{17}ClN_2$

M.W. : 332,83 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du N-(4-chlorophenyl)-1H-indol-1-amine **295** (60 mg, 0,20 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **316** est obtenu avec un rendement de 88%.

Yield 88% (40mg), White-yellow oil, Rf = 0.50 (Cyclohexane); **IR (neat)**: 3494, 3479, 3455, 3421, 3388, 3327, 3294, 3267, 3081, 2364, 2342, 2329, 2286, 2237, 2211, 2184, 2170, 2144, 2082, 2038, 2013, 1992, 1978, 1942, 1913, 1510, 1488, 1008 ; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70 – 7.62 (m, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 1H), 7.27 – 7.12 (m, 5H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.61 (dd, J = 3.4, 0.9 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 144.74 (C), 142.30 (C), 135.30 (C), 134.04 (C), 130.06 (2CH), 129.18 (2CH), 127.45 (CH), 127.01 (C), 126.32 (C), 122.94 (CH), 121.26 (CH), 120.75 (CH), 120.51 (2CH), 118.51 (2CH), 109.65 (CH), 102.04 (CH), 20.77 (CH₃); **MS** (APCI positive): m/z=333 [M+H]⁺; **HR-MS** (APCI positive): m/z=333.1138, calcd. for C₂₁H₁₇ClN₂ (M+H): 333.1153.

N-(4-chlorophenyl)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1H-indol-1-amine (**317**)



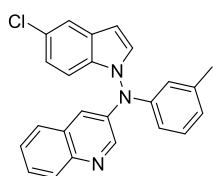
$C_{23}H_{21}ClN_2O_3$

M.W. : 408,88 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du N-(4-chlorophenyl)-1H-indol-1-amine **295** (60 mg, 0,20 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **317** est obtenu avec un rendement de 78%.

Yield 78% (65mg), White-yellow oil, Rf = 0.54 (9/1 Cyclohexane/EtOAc); **IR (neat)**: 3461, 33358, 3258, 3225, 3199, 2361, 22217, 2190, 1989, 1590, 1504, 1427,1234; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.72 – 7.61 (m, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 1H), 7.25 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.22 – 7.11 (m, 3H), 6.80 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.61 (dd, J = 3.4, 0.9 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.69 (s, 6H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 153.90 (2C), 144.70 (C), 140.97 (C), 135.48 (C), 135.04 (C), 129.36 (2CH), 127.47 (CH), 127.47 (C), 126.40 (C), 123.17 (CH), 121.45 (CH), 120.96 (CH), 119.08 (2CH), 109.69 (CH), 102.36 (CH), 98.43 (2CH), 61.08 (CH₃), 56.24 (2CH₃); **MS**(ESI positive): m/z=409 [M+H]⁺; **HR-MS** (APCI positive):m/z=409.1282, calcd. for C₂₃H₂₁ClN₂O₃ (M+H): 409.1313.

N-(5-chloro-1H-indol-1-yl)-N-(m-tolyl)quinolin-3-amine (**318**)



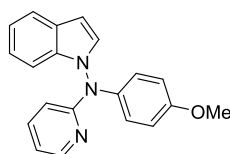
$C_{24}H_{18}ClN_3$

M.W. : 383,88 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 5-chloro-N-(m-tolyl)-1H-indol-1-amine (60 mg, 0,20 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **318** est obtenu avec un rendement de 61%.

Yield 61% (48mg), White-yellow oil, Rf = 0.21 (9/1 Cyclohexane/EtOAc); **IR (neat)**: 3495, 3428, 3407, 3331, 3254, 3207, 3188, 3139, 3124, 3070, 3021, 2529, 2361, 2189, 2170, 2147, 2104, 2036, 2013, 1990, 1970, 1601, 1489, 1454, 775; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.53 – 7.44 (m, 2H), 7.42 – 7.33 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 6.91 – 6.74 (m, 3H), 6.52 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 144.60 (C), 144.48 (C), 144.22 (CH), 139.91 (C), 139.18 (C), 133.67 (C), 129.61 (CH), 129.14 (CH), 128.71 (CH), 128.71 (C), 128.34 (C), 127.92 (CH), 127.40 (CH), 127.00 (CH), 126.74 (C), 125.58 (CH), 123.60 (CH), 120.90 (CH), 120.64 (CH), 120.05 (CH), 116.67 (CH), 110.62 (CH), 102.12 (CH), 21.54 (CH₃); **MS** (ESI positive): m/z=384[M+H]⁺; **HRMS** (ESI positive): m/z=384.1268, calcd. for C₂₄H₁₈ClN₃ (M+H): 384.1268.

N-(4-methoxyphenyl)-N-(pyridin-2-yl)-1H-indol-1-amine (**319**)



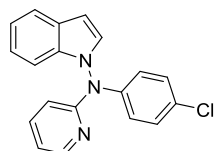
$C_{20}H_{17}N_3O$

M.W. : 315,38 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du N-(4-methoxyphenyl)-1H-indol-1-amine **286** (60 mg, 0,21 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **319** est obtenu avec un rendement de 30%.

Yield 30% (20mg), White-rose solid, m.p. : 119-121°C, Rf = 0.84 (9/1 Cyclohexane/EtOAc) ; **IR (neat)**: 2358, 2043, 1587, 1568, 1507, 1467, 1431, 1329, 1285, 1246, 1213, 1188, 1151, 1125, 1032, 985, 883; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.50 – 7.07 (m, 7H), 6.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.83 – 6.74 (m, 1H), 6.63 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 157.86 (C), 157.33 (C), 147.81 (CH), 138.19 (CH), 136.23 (C), 135.09 (C), 127.48 (CH), 126.48 (C), 124.98 (2CH), 122.99 (CH), 121.31 (CH), 120.79 (CH), 114.39 (2CH), 109.54 (CH), 108.53 (CH), 102.27 (CH), 55.46 (OMe); **MS (ESI positive)**: *m/z*=316 [M+H]⁺; **HR-MS (ESI positive)**: *m/z*=316.1452, calcd. for C₂₀H₁₇N₃O (M+H): 316.1450.

N-(4-chlorophenyl)-N-(pyridin-2-yl)-1H-indol-1-amine (**320**)



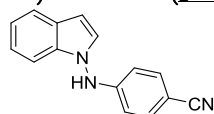
C₁₉H₁₄ClN₃

M.W. : 319,79 g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du N-(4-chlorophenyl)-1H-indol-1-amine **295** (60 mg, 0,20 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **320** est obtenu avec un rendement de 75%.

Yield 75% (50mg), White-yellow oil, Rf = 0.57 (9/1 Cyclohexane/EtOAc); **IR (neat)**: 3372, 2365, 2331, 2232, 2172, 2150, 2008, 1982, 1587, 1489, 1469, 1432, 1325, 1212, 1188, 1152, 1092, 1051, 1010, 821, 765, 743; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (ddd, *J* = 4.9, 1.9, 0.8 Hz, 1H), 7.76 – 7.61 (m, 1H), 7.43 (ddd, *J* = 8.5, 7.3, 1.9 Hz, 1H), 7.32 – 7.11 (m, 8H), 6.86 (ddd, *J* = 7.3, 4.9, 0.8 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 3.4, 0.7 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 157.11 (C), 147.75 (CH), 141.91 (C), 138.70 (CH), 135.10 (C), 129.69 (C), 129.12 (2CH), 127.60 (CH), 126.69 (C), 123.44 (CH), 122.60 (2CH), 121.59 (CH), 121.27 (CH), 117.57 (CH), 110.04 (CH), 109.54 (CH), 102.90 (CH); **MS (ESI positive)**: *m/z*=320 [M+H]⁺; **HR-MS (ESI positive)**: *m/z*=320.0965, calcd. for C₁₉H₁₄ClN₃ (M+H): 320.0955.

4-((1H-indol-1-yl)amino)benzonitrile (**322**)



C₁₅H₁₁N₃

M.W. : 233,27 g.mol⁻¹

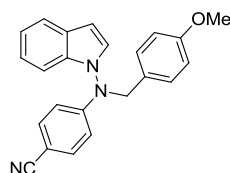
La réaction est effectuée à partir du 1H-indol-1-amine **192** (60 mg, 0,25 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **322** est obtenu avec un rendement de 72%.

Yield 72% (64mg), White-yellow solid, m.p. : 140-142°C, Rf = 0.50 (8/2 Cyclohexane/EtOAc) ; **IR (neat)**: 3370, 3127, 2437, 2361, 2343, 2220, 2197, 2158, 2124, 2107, 22082, 2061, 2020, 1995, 1947, 1908, 1606, 1512, 1455, 1216, 830; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70 – 7.61 (m, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.26 – 7.12 (m, 4H), 6.99 (s, 1H), 6.59 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 150.71 (C), 135.41 (C), 133.90 (2CH), 128.02 (C), 128.02 (CH), 122.99 (CH), 121.42 (CH), 120.96 (CH), 119.26 (CH), 112.38 (2CH), 109.00 (CH), 103.75 (C), 101.96 (CH); **MS (APCI positive)**: *m/z*= 234 [M+H]⁺; **HR-MS (APCI positive)**: *m/z*=234.1011, calcd. for C₁₅H₁₁N₃ (M+H): 234.1026.

Procédure générale D : Synthèse en un seul pot d'un analogue d'inhibiteur de l'aromatase

Dans un tube scellé sec et sous atmosphère inerte sont introduits du Pd₂dba₃ (2.5% mol), Xphos (5% mol), le N-aminoazole (1 éq.), l'électrophile chloré (2 éq.), le tBuOK (4 éq.), le LiCl (2 éq.) et le toluène (2 mL). Après avoir scellé le tube, le milieu réactionnel est chauffé à 130°C pendant 3 heures. Puis la solution est laissée revenir à température ambiante puis il est ajouté le 1-(chlorométhyl)-4-methoxybenzene (2éq.) puis la solution est chauffée à 130°C pendant 1 heure. Le brut est filtré sur célite, lavé avec de l'acétate d'éthyle. Enfin, le brut est concentré sous vide et le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

4-((1H-indol-1-yl)(4-methoxybenzyl)amino)benzonitrile (**193**)



C₂₃H₁₉N₃O

M.W. : 353.43 g.mol⁻¹

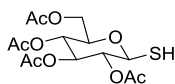
La réaction est effectuée à partir du 1H-indol-1-amine **322** (60 mg, 0,25 mmol, 1 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **193** est obtenu avec un rendement de 55 %.

Yield 55% (42mg), White-yellow oil, Rf = 0.42 (8/2 Cyclohexane/EtOAc); **IR (neat)**: 3420, 2364, 1595, 1507, 1492, 1453, 1245, 1213, 1182, 1033; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.69 – 7.58 (m, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.22 – 7.09 (m, 5H), 6.93 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.60 – 6.43 (m, 3H), 5.09 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 159.60 (C), 152.04 (C), 134.08 (C), 133.89 (CH), 129.22 (CH), 127.81 (C), 127.50 (CH), 126.78 (C), 123.03 (CH), 121.66 (CH), 121.07 (CH), 119.64 (C), 114.37 (CH), 112.69 (CH), 109.48 (CH), 102.46 (C), 101.98 (CH), 56.50 (CH₂), 55.42 (CH₃); **MS** (ESI positive): 354[M+H]⁺; **HR-MS** (ESI positive): *m/z*=320.0965, calcd. for C₂₃H₁₉N₃O (M+H): 320.0955.

Partie expérimentale chapitre V

Matières premières :

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-mercaptotetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (329)



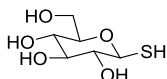
$C_{14}H_{20}O_9S$

M.W. : 364,37g.mol⁻¹

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ = 5.13 (dt, J = 19.2, 9.3 Hz, 2H), 4.96 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 12.5, 4.8 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 12.4, 2.0 Hz, 1H), 3.71 (ddd, J = 9.8, 4.7, 2.0 Hz, 1H), 2.30 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).

Ces données sont en accords avec la littérature.²²⁴

(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(hydroxymethyl)-6-mercaptotetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (413)



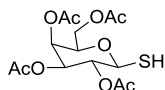
$C_6H_{12}O_5S$

M.W. : 196,22g.mol⁻¹

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ = 5.13 (dt, J = 19.2, 9.3 Hz, 2H), 4.96 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 12.5, 4.8 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 12.4, 2.0 Hz, 1H), 3.71 (ddd, J = 9.8, 4.7, 2.0 Hz, 1H), 2.30 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).

Ces données sont en accords avec la littérature.²²⁴

(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-mercaptotetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (351)

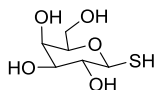


$C_{14}H_{20}O_9S$

M.W. : 364,37g.mol⁻¹

R_f = 0.27 (cyclohexane / AcOEt, 5 : 5); white-yellow solid; m.p. = 195-197 °C; $[\alpha]_D^{24}$ -103.0 (c.1.0 in CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.42 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 5.00 (dd, J = 10.1, 3.4 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 2.36 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.97 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.61(C=O), 170.44 (C=O), 170.33 (C=O), 170.00 (C=O), 169.80 (C=O), 169.44 (C=O), 169.21 (C=O), 100.94 (CH), 78.62 (CH), 77.33 (CH), 76.40 (CH), 73.89 (CH), 73.32 (CH), 73.03 (CH), 72.12 (CH), 71.70 (CH), 67.87 (CH), 62.22 (CH₂), 61.67 (CH₂), 21.00 (CH₃), 20.86 (CH₃), 20.79 (CH₃), 20.66 (4CH₃); IR (neat):3414, 3392, 3293, 3216, 2216, 2146, 2033, 1964, 1734, 1367, 1210, 1034cm⁻¹;

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(hydroxymethyl)-6-mercaptotetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol



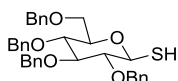
$C_6H_{12}O_5S$

M.W. : 196,22g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ ppm 4.43 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.92 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 3.61-3.72 (m, 3H), 3.57 (dd, J = 9.6, 3.4 Hz, 1H), 3.45 (t, J = 9.4 Hz, 1H),

Ces données sont en accords avec la littérature.²²⁴

(2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-2-thiol (355)



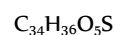
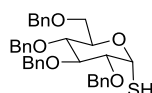
$C_{34}H_{36}O_5S$

M.W. : 556,72g.mol⁻¹

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.44 – 7.09 (m, 20H), 5.03 – 4.76 (m, 5H), 4.64 – 4.44 (m, 4H), 3.76 – 3.60 (m, 3H), 3.54 – 3.37 (m, 2H), 2.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

Ces données sont en accords avec la littérature.²²⁵

(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-2-thiol (355)

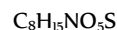
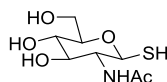


M.W. : 556,72g.mol⁻¹

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.45 – 7.00 (m, 20H), 5.71 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.94 – 4.38 (m, 9H), 4.22 – 4.10 (m, 1H), 3.90 – 3.45 (m, 4H), 1.85 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H).

Ces données sont en accords avec la littérature.²²⁵

N-((2S,3R,4R,5S,6R)-4,5-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)-2-mercaptotetrahydro-2H-pyran-3-yl)acetamide (421)

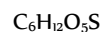
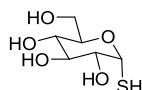


M.W. : 237,27g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ ppm 4.63 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 12.3, 1.1 Hz, 1H), 3.64-3.73 (m, 2H), 3.40-3.50 (m, 3H), 2.00 (s, 3H).

Ces données sont en accords avec la littérature.²²⁵

(2R,3S,4S,5R,6R)-2-(hydroxymethyl)-6-mercaptotetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (416)



M.W. : 196,22g.mol⁻¹

¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ ppm 5.63 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.95 (ddd, *J* = 9.9, 5.3, 2.2 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 11.7, 2.2 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 11.8, 5.4 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J* = 9.6, 5.1 Hz, 1H), 3.56 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.30 (s, 1H).

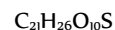
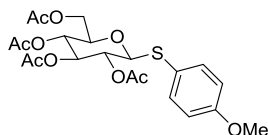
Ces données sont en accords avec la littérature.²²⁴

Catalyse au palladium

Procédure générale A : Couplage pallado-catalysé de thioglycosides sur des électrophiles halogénés.

Dans un tube scellé sec et sous atmosphère inerte sont introduits du Pd(OAc)₂ (5% mol), Xantphos (2.5% mol), le thioglycosides (1,5 eq), l'électrophile (1 eq), la triéthylamine (1 éq.) et le 1,4-dioxane (1,5 mL pour 0.25mmol d'électrophile). Après avoir scellé le tube, le milieu réactionnel est chauffé à 100°C pendant 1 heure. Le brut est ensuite filtré sur celite, lavé avec de l'acétate d'éthyle. Enfin, le brut est concentré sous vide et le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((4-methoxyphenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (347)



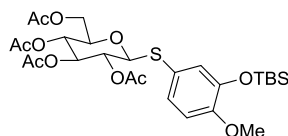
M.W. : 470,48g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucofuranose peracétylé **329** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **347** est obtenu avec un rendement de 99 %.

Yield 99% (117mg) ; R_f=0.3 (cyclohexane/AcOEt, 5:5); white-yellow solid; mp 76–78 °C; [α]₂₄^D: +47.0 (c 1.0, CHCl₃); IR (neat): ν=3457, 3361, 3262, 3193, 2358, 2216, 2219, 1755, 1739, 1711, 1592, 1246, 1175 cm⁻¹, ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ = 7.42 (d, *J*=8.9 Hz, 2 H), 6.82 (d, *J*=8.9 Hz, 2 H), 5.18 (t, *J*=9.4 Hz, 1 H), 4.97 (t, *J*=9.8 Hz, 1 H), 4.86 (t, *J*=9.6 Hz, 1 H), 4.54 (d, *J*=10.0 Hz, 1 H), 4.30–4.06(m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.72–3.60 (m, 1 H), 2.08 (s, 3 H), 2.05(s, 3 H), 1.98 (s, 3 H), 1.96 (s,

3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 170.63 (C=O), 170.27 (C=O), 169.46 (C=O), 169.32 (C=O), 160.55 (C), 136.63 (2CH), 120.96 (C), 114.51 (2CH), 85.77 (CH), 75.84 (CH), 74.18 (CH), 70.00 (CH), 68.30 (CH), 62.18 (CH₂), 55.43 (CH), 20.89 (CH₃), 20.84 (CH₃), 20.68 (2CH₃); **HR-MS** (ESI): m/z = 493.1128, calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NaO}_{10}\text{S}$ 493.1139.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((4-methoxyphenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (348)



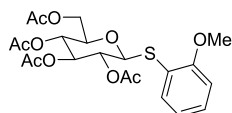
$\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_{11}\text{SSi}$

M.W. : 600,75g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucofuranose peracétylé **329** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **348** est obtenu avec un rendement de 90 %.

Rf=0.57 (cyclohexane:AcOEt, 6:4); colorless oil; $[\alpha]_{24}^D$: -46.0 (c 1.0, CHCl_3); **IR** (neat): 3474, 3260, 3174, 2194, 2013, 1991, 1756, 1502, 1442, 1304, 1271, 1137, 1029, 949 cm^{-1} ; **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3): δ =7.04 (dd, J =8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J =2.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J =8.4 Hz, 1H), 5.17 (t, J =9.3 Hz, 1H), 4.99 (t, J =9.8 Hz, 1H), 4.94–4.82 (m, 1H), 4.56 (d, J =10.1 Hz, 1H), 4.20 (dd, J =12.3, 4.9 Hz, 1H), 4.09 (dd, J =12.3, 2.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.64 (ddd, J =10.0, 4.8, 2.4 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.13 (d, J =2.0 Hz, 6H); **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ =170.65 (C=O), 170.24 (C=O), 169.41 (C=O), 169.22 (C=O), 152.05 (C), 145.02 (C), 128.36 (CH), 127.00 (CH), 121.40 (C), 112.07 (CH), 86.20 (CH), 75.84 (CH), 74.11 (CH), 70.01 (CH), 68.21 (CH), 62.14 (CH₂), 55.48 (CH), 25.73 (CH₃), 20.83 (CH₃), 20.78 (CH₃), 20.64 (2CH₃), 18.48, -4.57 (2CH₃);

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((2-methoxyphenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (349)



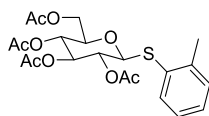
$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_{10}\text{S}$

M.W. : 470,48g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucofuranose peracétylé **329** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **349** est obtenu avec un rendement de 98 %.

Yield 98% (118mg) ; Rf = 0.27 (cyclohexane:AcOEt, 7:3); white-yellow solid; m.p. = 117–119°C; $[\alpha]_{24}^D$: +5.0 (c 1.0, CHCl_3); **IR** (neat): 3321, 2357, 2330, 2208, 2169, 2046, 2000, 1984, 1754, 1581, 1480, 1432, 1366, 1214, 1039 cm^{-1} ; **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.34 – 7.21 (m, 1H), 6.98 – 6.78 (m, 2H), 5.22 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 5.05 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 4.99 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 12.3, 5.2 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 12.2, 2.3 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.77 – 3.62 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.98 (s, 3H); **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 170.66 (C=O), 170.32 (C=O), 169.47 (C=O), 169.38 (C=O), 158.59 (C), 133.74 (CH), 129.72 (CH), 121.15 (CH), 120.14 (C), 111.16 (CH), 84.41 (CH), 75.87 (CH), 74.25 (CH), 70.26 (CH), 68.44 (CH), 62.36 (CH₂), 55.87 (CH), 20.81 (2CH₃), 20.70 (2CH₃); **HR-MS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NaO}_{10}\text{S}$ 493.1139 obtained 493.1143.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-(o-tolylthio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (350)



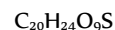
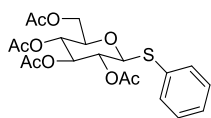
$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_9\text{S}$

M.W. : 454,49g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucofuranose peracétylé **329** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **350** est obtenu avec un rendement de 91 %.

Yield 91% (114mg) ; Rf = 0.42 (cyclohexane:AcOEt, 6:4); white-yellow solid; m.p. = 102–104°C; $[\alpha]_{24}^D$: -15.0 (c 1.0, CHCl_3); **IR** (neat): 3458, 3399, 3351, 3138, 2372, 2185, 2127, 2008, 1971, 1755, 1746, 1435, 1366, 1247, 1366, 1090 cm^{-1} ; **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.24 – 7.08 (m, 3H), 5.23 (dd, J = 19.8, 10.5 Hz, 1H), 5.11 – 4.96 (m, 2H), 4.67 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 12.3, 5.5 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 12.3, 2.5 Hz, 1H), 3.72 – 3.59 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.99 (s, 3H); **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 170.60 (C=O), 170.24 (C=O), 169.46 (C=O), 169.36 (C=O), 140.55 (C), 133.29 (CH), 132.00 (C), 130.51 (CH), 128.54 (CH), 126.70 (CH), 86.51 (CH), 75.81 (CH), 74.08 (CH), 70.30 (CH), 68.45 (CH), 62.36 (CH₂), 21.01 (CH₃), 20.79 (2CH₃), 20.68 (2CH₃); **HR-MS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NaO}_9\text{S}$ 477.1190 obtained 477.1190.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-(phenylthio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (333)

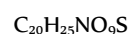
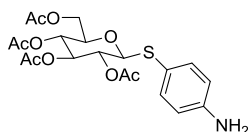


M.W. : 440,46g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose peracétylé **329** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **351** est obtenu avec un rendement de 99 %.

R_f = 0.36 (cyclohexane:AcOEt, 7:3); white-yellow solid; mp : 112–114 °C; [α]₂₄^D: -16.0 (c 1.0, CHCl₃); IR (neat): ν = 3448, 3236, 2355, 2198, 1999, 1753, 1741, 1482, 1366, 1250, 1090 cm⁻¹, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.45–7.41 (m, 2 H), 7.31–7.18 (m, 3 H), 5.16 (t, J = 9.3 Hz, 1 H), 4.94 (dt, J = 19.3, 9.6 Hz, 2H), 4.65 (d, J = 10.1 Hz, 1 H), 4.16 (dd, J = 12.6, 5.2 Hz, 1 H), 4.11 (dd, J = 12.5, 2.9 Hz, 1 H), 3.66 (ddd, J = 10.0, 4.9, 2.8 Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 2.01 (s, 3 H), 1.95 (s, 3 H), 1.92 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 170.57 (C=O), 170.19 (C=O), 169.43 (C=O), 169.28 (C=O), 133.17 (2CH), 131.71 (C), 128.99 (2CH), 128.46 (CH), 85.76 (CH), 75.86 (CH), 74.03 (CH), 70.02 (CH), 68.30 (CH), 62.20 (CH₂), 20.77 (2CH₃), 20.62 (2CH₃).

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((4-aminophenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (351)

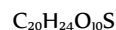
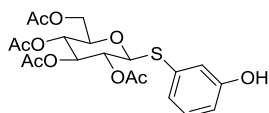


M.W. : 455,48g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose peracétylé **329** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **351** est obtenu avec un rendement de 99 %.

Yield 99% (120mg) ; R_f = 0.27 (cyclohexane/AcOEt, 5:5); white-yellow solid; mp 73–75 °C; [α]₂₄^D: -14.0 (c 1.0, CHCl₃); IR (neat): ν = 3462, 3403, 3303, 3267, 2383, 2193, 1984, 1755, 1741, 1709, 1645, 1598, 1566, 1550, 1499, 1428, 1366, 1207, 1092 cm⁻¹, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.62 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 5.18 (t, J = 9.3 Hz, 1 H), 4.98 (t, J = 9.8 Hz, 1 H), 4.93–4.76 (m, 1 H), 4.51 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 4.25–4.09 (m, 2H), 3.70–3.59 (m, 1 H), 3.34 (brs, NH₂), 2.09 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 2.00 (s, 3 H), 1.97 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 170.76 (C=O), 170.36 (C=O), 169.54 (C=O), 169.41 (C=O), 145.33 (C), 136.59 (2CH), 119.84 (C), 116.47 (2CH), 86.02 (CH), 75.87 (CH), 74.26 (CH), 70.05 (CH), 68.37 (CH), 62.26 (CH₂), 20.94 (2CH₃), 20.72 (2CH₃); HR-MS (ESI): m/z = 478.1128, calcd. for C₂₀H₂₅NNaO₉S: 478.1142.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((3-hydroxyphenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (352)

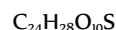
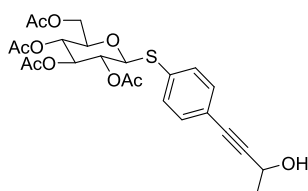


M.W. : 456,46g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose peracétylé **329** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **352** est obtenu avec un rendement de 98 %.

Yield 98% (119mg) ; R_f = 0.14 (DCM/AcOEt, 95:5); white-yellow solid; mp 120–122 °C; [α]₂₄^D: -10.0 (c 1.0, CHCl₃); IR (neat): ν = 3346, 2247, 2182, 2165, 1982, 1755, 1581, 1477, 1441, 1366, 1251, 1092, 1034 cm⁻¹, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.15 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.05–6.94 (m, 2 H), 6.85–6.73 (m, 1 H), 6.34 (brs, OH), 5.22 (t, J = 9.3 Hz, 1 H), 5.00 (dt, J = 19.4, 9.8 Hz, 2 H), 4.70 (d, J = 10.1 Hz, 1 H), 4.30–4.17 (m, 2 H), 3.80–3.63 (m, 1 H), 2.09 (s, 3 H), 2.07 (s, 3H), 2.01 (s, 3 H), 1.98 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 171.33 (C=O), 170.43 (C=O), 169.63 (2C=O), 156.26 (C), 132.57 (C), 129.96 (CH), 124.91 (CH), 120.14 (CH), 115.81 (CH), 85.39 (CH), 75.93 (CH), 74.11 (CH), 70.10 (CH), 68.43 (CH), 62.29 (CH₂), 20.86 (2CH₃), 20.69 (2CH₃); HR-MS (ESI): m/z = 479.0989, calcd. for C₂₀H₂₄NaO₁₀S: 479.0982.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((4-(3-hydroxybut-1-yn-1-yl)phenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (353)

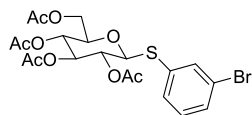


M.W. : 508,54g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose peracétylé **329** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **353** est obtenu avec un rendement de 84 %.

Yield 84% (144mg) ; Rf = 0.64 (cyclohexane:AcOEt, 5:5); white-yellow solid; m.p. = 139-141°C; $[\alpha]_{24}^D$: +45.0 (c 1.0, CHCl₃) ; **IR** (neat): 3492, 2245, 2201, 2159, 2122, 1755, 1745, 1491, 1366, 1248, 1209, 1088, 1032 cm⁻¹; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.22 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.10 – 4.88 (m, 2H), 4.80 – 4.65 (m, 2H), 4.30 – 4.02 (m, 2H), 3.82 – 3.64 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.55 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.65 (C=O), 170.27 (C=O), 169.49 (C=O), 169.35 (C=O), 132.56 (2CH), 132.46 (C), 132.14 (2CH), 122.83 (C), 92.56 (C), 85.53 (CH), 83.39 (C), 76.04 (CH), 74.02 (CH), 70.02 (CH), 68.33 (CH), 62.28 (CH₂), 58.99 (CH), 24.49 (CH₃), 20.86 (2CH₃), 20.70 (2CH₃) ; **HR-MS** (ESI): *m/z* calculated for C₂₄H₂₈NaO₁₀S 531,1295 obtained 531,1291.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((3-bromophenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (354)



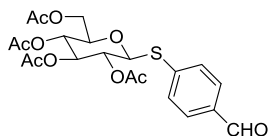
C₂₀H₂₃BrO₉S

M.W. : 519,36g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucofuranose peracétylé **329** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **354** est obtenu avec un rendement de 84 %.

Yield 84% (129mg) ; Rf = 0.79 cyclohexane:AcOEt, 5:5); white-yellow solid; m.p. = 112-114°C; $[\alpha]_{24}^D$: -23.0 (c 1.0, CHCl₃) ; **IR** (neat): 3381, 2361, 2243, 2161, 2089, 2041, 1975, 1930, 1750, 1461, 1368, 1217, 1083, 1058, 1045 cm⁻¹; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.40 (ddd, *J* = 7.9, 4.4, 1.2 Hz, 2H), 7.16 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.40 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.04 (dd, *J* = 9.9, 3.3 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.23 – 4.04 (m, 2H), 3.96 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.95 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.46 (C=O), 170.19 (C=O), 170.01 (C=O), 169.37 (C=O), 134.72 (CH), 134.64 (C), 131.19 (CH), 130.88 (CH), 130.18 (CH), 122.61 (C), 86.04 (CH), 74.70 (CH), 71.96 (CH), 67.33 (CH), 67.10 (CH), 61.91 (CH₂), 20.85 (CH₃), 20.80 (CH₃), 20.70 (CH₃), 20.61 (CH₃) ; **HR-MS** (ESI): *m/z* = 541.0121, calcd. for C₂₀H₂₃BrNaO₉S: 541.0138.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((4-formylphenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (355)



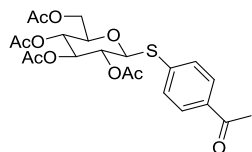
C₂₁H₂₄O₁₀S

M.W. : 468,47g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucofuranose peracétylé **329** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **355** est obtenu avec un rendement de 86 %.

Yield 86% (117mg) ; Rf = 0.17 (cyclohexane:AcOEt, 7:3); white-yellow solid; m.p. = 110-112°C; $[\alpha]_{24}^D$: +37.0 (c 1.0, CHCl₃) ; **IR** (neat): 3435, 3217, 2212, 2142, 2001, 1755, 1700, 1592, 1367, 1212, 1089, 1039 cm⁻¹; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.98 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.26 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.05 (td, *J* = 9.5, 7.0 Hz, 2H), 4.86 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H), 4.24 (dd, *J* = 12.4, 5.3 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 12.3, 2.4 Hz, 2H), 3.90 – 3.65 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.99 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 191.29 (CHO), 170.54 (C=O), 170.17 (C=O), 169.44 (C=O), 169.30 (C=O), 141.04 (C), 135.39 (C), 131.00 (2CH), 130.06 (2CH), 84.74 (CH), 76.14 (CH), 73.84 (CH), 69.83 (CH), 68.24 (CH), 62.25 (CH₂), 20.84 (CH₃), 20.77 (CH₃), 20.66 (2CH₃); **HR-MS** (ESI): *m/z* calculated for C₂₁H₂₄NaO₁₀S 491,0982 obtained 491,0973.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((4-acetylphenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (356)



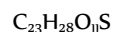
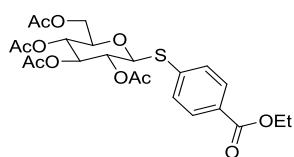
C₂₂H₂₆O₁₀S

M.W. : 482,50g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucofuranose peracétylé **329** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **356** est obtenu avec un rendement de 95 %.

Yield 95% (120mg) ; Rf = 0.42 (cyclohexane:AcOEt, 5:5); white-yellow solid; m.p. = 129-131°C; $[\alpha]_{24}^D$: +54.0 (c 1.0, CHCl₃) ; **IR** (neat): 3425, 3314, 3285, 3177, 3098, 3035, 2514, 1755, 1682, 1368, 1214, 1039 cm⁻¹; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.24 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.03 (dt, *J* = 19.3, 9.6 Hz, 2H), 4.82 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 12.4, 5.2 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 12.3, 2.4 Hz, 1H), 3.78 (ddd, *J* = 10.0, 5.1, 2.5 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.98 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 197.18 (C=O), 170.53 (C=O), 170.14 (C=O), 169.42 (C=O), 169.27 (C=O), 138.89 (C), 136.28 (C), 131.16 (2CH), 128.79 (2CH), 84.87 (CH), 76.06 (CH), 73.87 (CH), 69.86 (CH), 68.23 (CH), 62.20 (CH₂), 26.64 (CH₃), 20.81 (CH₃), 20.76 (CH₃), 20.64 (2CH₃) ; **HR-MS** (ESI): *m/z* calculated for C₂₂H₂₆NaO₁₀S 505,1132 obtained 505,1139.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((4-(ethoxycarbonyl)phenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (357)

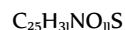
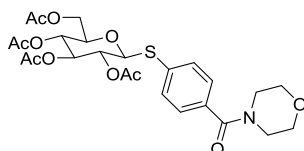


M.W. : 512,53g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucofuranose peracétylé **329** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **357** est obtenu avec un rendement de 98 %.

Yield 98% (128mg) ; R_f = 0.58 (cyclohexane:AcOEt, 5:5); white-yellow solid; m.p. = 112-114°C; [α]₂₄^D: +43.0 (c 1.0, CHCl₃) ; **IR** (neat): 3380, 3341, 3324, 3099, 2337, 2273, 2169, 2104, 2016, 1757, 1716, 1216, 1040 cm⁻¹; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.23 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.10 – 4.90 (m, 2H), 4.80 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.35 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.22 (dd, *J* = 12.3, 5.2 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 12.3, 2.5 Hz, 1H), 3.76 (ddd, *J* = 9.9, 5.1, 2.6 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.54 (C=O), 170.14 (C=O), 169.40 (C=O), 169.25 (C=O), 166.01 (C=O), 138.42 (C), 131.08 (2CH), 130.00 (2CH), 129.89 (C), 85.00 (CH), 76.03 (CH), 73.88 (CH), 69.89 (CH), 68.24 (CH), 62.20 (CH₂), 61.21 (CH₂), 20.78 (CH₃), 20.75 (CH₃), 20.62 (2CH₃), 14.38 (CH₃); **HR-MS** (ESI): *m/z* calculated for C₂₃H₂₈NaO₁₁S 535,1245 obtained 535,1246.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((4-(morpholine-4-carbonyl)phenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (358)

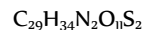
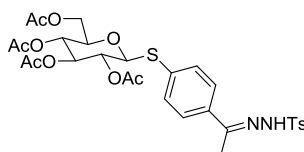


M.W. : 553,58g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucofuranose peracétylé **329** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **358** est obtenu avec un rendement de 72 %.

Yield 72% (144mg) ; R_f = 0.45 (AcOEt); white-yellow solid; m.p. = 101-103°C; [α]₂₄^D: -17.0 (c 1.0, CHCl₃) ; **IR** (neat): 3266, 2361, 2154, 1981, 1755, 1740, 1710, 1631, 1596, 1430, 1364, 1280, 1211, 1114 cm⁻¹; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.23 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.11 – 4.91 (m, 2H), 4.73 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.34 – 4.03 (m, 2H), 3.92 – 3.29 (m, 9H), 2.08 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.99 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.61 (C=O), 170.22 (C=O), 169.76 (C=O), 169.51 (C=O), 169.32 (C=O), 135.14 (C), 134.46 (C), 132.66 (CH), 127.83 (CH), 85.49 (CH), 76.08 (CH), 73.99 (CH), 69.96 (CH), 68.29 (CH), 66.99 (2CH₂), 62.24 (2CH₂), 20.85 (2CH₃), 20.69 (2CH₃); **HR-MS** (ESI): *m/z* calculated for C₂₅H₃₁NNaO₁₁S 576,1510 obtained 576,1498.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((4-(1-(2-tosylhydrazono)ethyl)phenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (359)

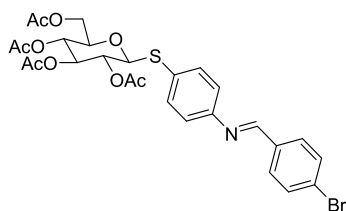


M.W. : 650,71g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucofuranose peracétylé **329** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **359** est obtenu avec un rendement de 87 %.

Yield 87% (162mg) ; R_f = 0.12 cyclohexane:AcOEt, 7:3; white-yellow solid; m.p. = 204-206°C; [α]₂₄^D: -23.0 (c 1.0, CHCl₃) ; **IR** (neat): 3468, 3381, 3332, 3131, 2169, 1755, 1710, 1596, 1494, 1366, 1307, 1249, 1211, 1167, 1085 cm⁻¹; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.22 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.07 – 4.89 (m, 2H), 4.71 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J* = 12.3, 5.0 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 12.3, 2.5 Hz, 1H), 3.73 (ddd, *J* = 10.0, 4.9, 2.6 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.96 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.53 (C=O), 170.11 (C=O), 169.39 (C=O), 169.26 (C=O), 151.52 (C=N), 144.17 (C), 137.17 (C), 135.46 (C), 133.40 (C), 132.30 (2CH), 129.62 (2CH), 128.02 (2CH), 126.65 (2CH), 85.29 (CH), 75.81 (CH), 73.84 (CH), 69.90 (CH), 68.17 (CH), 62.12 (CH₂), 21.58 (CH₃), 20.71 (CH₃), 20.55 (2CH₃), 13.39 (CH₃); **HR-MS** (ESI): *m/z* = 651.1674, calcd. for C₂₉H₃₅N₂O₁₁S₂ :651.1677.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((4-((E)-(4-bromobenzylidene)amino)phenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (360)

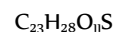
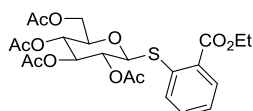


M.W. : 622,48g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucofuranose peracétylé **329** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **360** est obtenu avec un rendement de 90 %.

Yield 90% (129mg) ; Rf = 0.44 cyclohexane:AcOEt, 7:3; white-yellow solid; m.p. = 167-169°C; $[\alpha]_{24}^D$: -23.0 (c 1.0, CHCl₃) ; **IR (neat)**: 3477, 3452, 3259, 2407, 2328, 2212, 2146, 2110, 2025, 2007, 1952, 1755, 1626, 1583, 1488, 1367, 1248, 1217, 1039; **¹H NMR** (300 MHz, Acetone) δ 8.62 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.34 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 5.15 – 4.85 (m, 3H), 4.24 (dd, J = 12.3, 5.4 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 12.3, 2.5 Hz, 1H), 4.05 (ddd, J = 9.8, 5.4, 2.5 Hz, 1H), 2.05 (s, 6H), 2.00 (s, 3H), 1.94 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, Acetone) δ 170.77 (C=O), 170.35 (C=O), 170.12 (C=O), 169.81 (C=O), 160.63 (CH), 152.62 (C), 136.63 (C), 134.54 (2CH), 132.97 (2CH), 131.47 (2CH), 130.57 (C), 126.37 (C), 122.53 (2CH), 85.85 (CH), 76.41 (CH), 74.57 (CH), 70.93 (CH), 69.34 (CH), 63.07 (CH₂), 20.81 (2CH₃), 20.68 (CH₃), 20.63 (CH₃) **HR-MS**(ESI): m/z = 622.0741, calcd. for C₂₇H₂₈BrNO₉S: 622.0741.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((2-(ethoxycarbonyl)phenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (361)

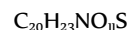
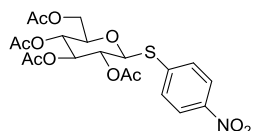


M.W. : 512,53g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucofuranose peracétylé **329** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **361** est obtenu avec un rendement de 96 %.

Yield 96% (125mg) ; Rf = 0.29 (cyclohexane:AcOEt, 7:3); white-yellow solid; m.p. = 120-122°C; $[\alpha]_{24}^D$: -53.0 (c 1.0, CHCl₃) ; **IR (neat)**: 3386, 2370, 2342, 2208, 2153, 2044, 2029, 1752, 1708, 1467, 1367, 1290, 1251, 1213, 1110, 1039 cm⁻¹; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.26 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.15 – 5.03 (m, 2H), 4.87 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.40 – 4.27 (m, 2H), 4.26 – 4.08 (m, 2H), 3.86 – 3.73 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.54 (C=O), 170.20 (C=O), 169.44 (C=O), 169.18 (C=O), 166.44 (C=O), 136.72 (C), 132.18 (CH), 131.11 (C), 130.79 (CH), 129.13 (CH), 126.32 (CH), 84.46 (CH), 75.81 (CH), 74.07 (CH), 69.88 (CH), 68.43 (CH), 62.44 (CH₂), 61.48 (CH₂), 20.77 (CH₃), 20.69 (CH₃), 20.65 (2CH₃), 14.31 (CH₃); **HR-MS** (ESI): m/z calculated for C₂₃H₂₈NaO₁₁S 535,1245 obtained 535,1258.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((4-nitrophenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (362)

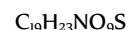
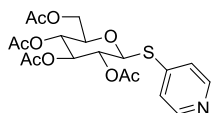


M.W. : 485,46g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucofuranose peracétylé **329** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **362** est obtenu avec un rendement de 61 %.

Yield 61% (114mg) ; Rf = 0.71 (cyclohexane:AcOEt, 5:5); yellow solid; m.p. = 180-182°C; $[\alpha]_{24}^D$: -63.0 (c 1.0, CHCl₃) ; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.32 – 5.20 (m, 1H), 5.08 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.34 – 4.12 (m, 1H), 3.93 – 3.59 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.99 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.49 (C=O), 170.13 (C=O), 169.42 (C=O), 169.29 (C=O), 147.17 (C), 141.79 (C), 131.16 (CH), 123.98 (CH), 84.46 (CH), 76.24 (CH), 73.73 (CH), 69.73 (CH), 68.14 (CH), 62.18 (CH₂), 20.84 (CH₃), 20.75 (CH₃), 20.65 (2CH₃); **IR (neat)**: 3475, 3453, 3346, 2275, 2219, 2187, 2047, 1752, 1717, 1698, 1685, 1651, 1558, 1542, 1476, 1375, 1342 cm⁻¹; **HR-MS** (ESI): m/z calculated for C₂₀H₂₃NNaO₁₁S 508,0884 obtained 508.0860.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-(pyridin-4-ylthio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (363)

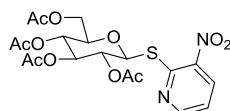


M.W. : 441,45g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucofuranose peracétylé **329** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **363** est obtenu avec un rendement de 88 %.

Yield 88% (144mg) ; Rf = 0.10 (cyclohexane:AcOEt, 7:3); white-yellow solid; m.p. = 135-137°C; $[\alpha]_{24}^D$: -16.0 (c 1.0, CHCl₃) ; IR (neat): 3449, 2361, 2335, 2150, 1746, 1740, 1575, 1485, 1434, 1409, 1366, 1209, 1089, 1063, 1033 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (brs, 2H), 7.30 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 5.29 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.10 (td, J = 9.8, 2.9 Hz, 2H), 4.95 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 12.4, 5.5 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 12.4, 2.3 Hz, 1H), 3.97 – 3.72 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.00 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.52 (C=O), 170.15 (C=O), 169.45 (C=O), 169.34 (C=O), 149.34 (2CH), 145.58 (C), 123.65 (2CH), 83.70 (CH), 76.21 (CH), 73.73 (CH), 69.74 (CH), 68.25 (CH), 62.29 (CH₂), 20.82 (CH₃), 20.74 (CH₃), 20.68 (2CH₃) ; HR-MS (ESI): m/z=442.1151, calcd. for C₁₉H₂₄NO₅S: 442.1166.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((3-nitropyridin-2-yl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (364)



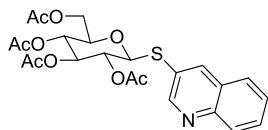
C₁₉H₂₂N₂O₁₁S

M.W. : 486,45g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucofuranose peracétylé **329** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **364** est obtenu avec un rendement de 88 %.

Yield 88% (144mg) ; Rf = 0.25 (cyclohexane:AcOEt, 6:4); white-yellow solid; m.p. = 67-69°C; $[\alpha]_{24}^D$: +113.0 (c 1.0, CHCl₃) ; IR (neat): 3457, 3410, 3316, 3099, 2264, 2204, 2182, 2040, 2019, 1963, 1755, 1747, 1588, 1559, 1520, 1402, 1367, 1342, 1249, 1214, 1061 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.69 (dd, J = 4.6, 1.6 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.3, 4.6 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.42 – 5.21 (m, 2H), 5.13 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 12.5, 4.6 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 12.4, 2.2 Hz, 1H), 3.93 – 3.82 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.97 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.49 (C=O), 170.14 (C=O), 169.34 (C=O), 169.22 (C=O), 154.21 (C), 153.05 (CH), 142.30 (C), 133.98 (CH), 120.17 (CH), 79.83 (CH), 77.51 (CH), 77.09 (CH), 76.66 (CH), 75.94 (CH), 74.34 (CH), 68.89 (CH), 68.21 (CH), 61.88 (CH₂), 20.64 (2CH₃), 20.57 (2CH₃) ; HR-MS (ESI): m/z=509.0829, calcd. for C₁₉H₂₂N₂NaO₁₁S: 509.0837.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-(quinolin-3-ylthio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (365)



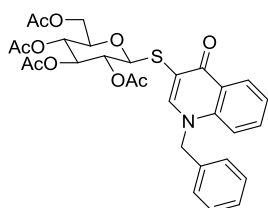
C₂₃H₂₅NO₉S

M.W. : 491,51g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucofuranose peracétylé **329** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **365** est obtenu avec un rendement de 88 %.

Yield 88% (118mg) ; Rf = 0.37 cyclohexane:AcOEt, 5:5); white-yellow solid; m.p. = 69-71°C; $[\alpha]_{24}^D$: -22.0 (c 1.0, CHCl₃) ; IR (neat): 3427, 3340, 3199, 2559, 2368, 2209, 2162, 2032, 1993, 1755, 1367, 1213, 1038 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.96 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.79 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.22 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 18.4, 9.4 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.81 – 3.64 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.97 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.73 (C=O), 170.21 (C=O), 169.43 (C=O), 169.40 (C=O), 154.23 (CH), 147.41 (C), 142.24 (CH), 130.72 (CH), 129.31 (CH), 128.02 (C), 127.91 (CH), 127.55 (CH), 124.43 (C), 84.90 (CH), 76.17 (CH), 73.90 (CH), 70.03 (CH), 68.16 (CH), 62.00 (CH₂), 20.88 (CH₃), 20.79 (CH₃), 20.66 (2CH₃); HR-MS (ESI): m/z calculated for C₂₃H₂₆NO₉S 492,1323 obtained 492,1321.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((1-benzyl-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-yl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (366)



C₃₀H₃₁NO₁₀S

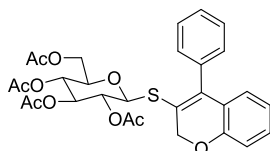
M.W. : 597,63g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucofuranose peracétylé **329** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **366** est obtenu avec un rendement de 89 %.

Yield 89% (149mg) ; Rf = 0.17 cyclohexane:AcOEt, 5:5); white-yellow solid; m.p. = 90-92°C; $[\alpha]_{24}^D$: -30.0 (c 1.0, CHCl₃) ; IR (neat): 3469, 3354, 3128, 2334, 2196, 1967, 1753, 1622, 1601, 1546, 1487, 1225 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.57 – 7.46 (m, 1H), 7.39 – 7.27 (m, 5H), 7.14 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 5.29 – 5.13 (m,

1H), 5.07 – 4.92 (m, 3H), 4.12 (dd, $J = 12.3, 4.7$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 12.3, 2.2$ Hz, 1H), 3.60 (ddd, $J = 10.0, 4.6, 2.3$ Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.80 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 176.03 (C=O), 170.52 (C=O), 170.06 (C=O), 169.94 (C=O), 169.50 (C=O), 149.57 (CH), 139.77 (C), 134.91 (C), 132.46 (CH), 129.37 (2CH), 128.57 (CH), 127.54 (CH), 126.70 (C), 126.14 (2CH), 124.65 (CH), 116.35 (CH), 109.46 (C), 82.57 (CH), 75.79 (CH), 74.14 (CH), 70.23 (CH), 68.46 (CH), 61.86 (CH_2), 56.70 (CH_2), 20.94 (CH_3), 20.65 (2CH_3), 20.55 (CH_3); **HR-MS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{NNaO}_{10}\text{S}$ 620.1566 obtained 620.1562.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((4-phenyl-2H-chromen-3-yl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (367)



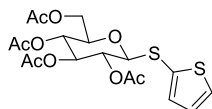
$\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{O}_{10}\text{S}$

M.W. : 570,61g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucofuranose peracétylé **329** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **367** est obtenu avec un rendement de 86 %.

Yield 86% (149mg) ; Rf = 0.35 cyclohexane:AcOEt, 7:3; white-yellow solid; m.p. = 170-172°C; $[\alpha]_{24}^D$: +37.0 (c 1.0, CHCl_3) ; **IR** (neat): 3470, 3157, 2157, 2024, 1973, 1755, 1682, 1592, 1483, 1453, 1365, 1090 cm^{-1} ; **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.46 – 7.31 (m, 3H), 7.21 – 7.05 (m, 3H), 6.87 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.79 (td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 5.16 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.88 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.26 – 4.11 (m, 2H), 3.71 (ddd, $J = 9.9, 5.4, 2.7$ Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.68 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.75 (C=O), 170.23 (C=O), 169.47 (C=O), 169.25 (C=O), 153.99 (C), 141.28 (C), 136.13 (C), 129.93 (CH), 128.25 (CH), 128.00 (CH), 126.96 (CH), 124.68 (C), 121.66 (CH), 116.05 (CH), 85.79 (CH), 76.07 (CH), 73.78 (CH), 70.14 (CH), 69.41 (CH_2), 68.30 (CH), 62.32 (CH_2), 20.81 (CH_3), 20.68 (2CH_3), 20.47 (CH_3); **HR-MS** (ESI): m/z = 593.1458, calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{NaO}_{10}\text{S}$: 593.1452.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-(thiophen-2-ylthio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (368)



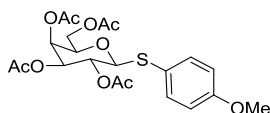
$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_9\text{S}_2$

M.W. : 446,49g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucofuranose peracétylé **329** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **368** est obtenu avec un rendement de 95 %.

Yield 95% (112mg) ; Rf = 0.26 (cyclohexane:AcOEt, 7:3); white-yellow solid; m.p. = 85-87°C; $[\alpha]_{24}^D$: +15.0 (c 1.0, CHCl_3) ; **IR** (neat): 3433, 3365, 3000, 2359, 2042, 2019, 1755, 1738, 1365, 1247, 1207, 1090, 1059 cm^{-1} ; **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (dd, $J = 5.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 3.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 5.4, 3.6$ Hz, 1H), 5.19 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.99 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.91 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.31 – 4.08 (m, 2H), 3.81 – 3.56 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.97 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.71 (C=O), 170.30 (C=O), 169.48 (C=O), 169.32 (C=O), 136.76 (CH), 131.69 (CH), 127.62 (CH), 127.25 (C), 85.62 (CH), 76.03 (CH), 74.11 (CH), 69.76 (CH), 68.21 (CH), 62.13 (C), 20.89 (2CH_3), 20.70 (2CH_3); **HR-MS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NaO}_9\text{S}_2$ 469.05975 obtained 469.0607.

(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((4-methoxyphenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (369)



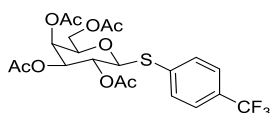
$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_{10}\text{S}$

M.W. : 470,48g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thiogalactopyranose peracétylé **351** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **369** est obtenu avec un rendement de 99 %.

Yield 99% (117mg) ; Rf = 0.28 cyclohexane:AcOEt, 7:3; white-yellow amorphous solid; $[\alpha]_{24}^D$: -13.0 (c 1.0, CHCl_3) ; **IR** (neat): 3488, 3404, 3221, 2574, 2252, 2014, 1749, 1370, 1244, 1220 cm^{-1} ; **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.38 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.17 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.02 (dd, $J = 9.9, 3.3$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 11.2, 6.9$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $J = 11.2, 6.4$ Hz, 1H), 3.88 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.96 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.49 (C=O), 170.30 (C=O), 170.19 (C=O), 169.54 (C=O), 160.41 (C), 136.06 (2CH), 122.19 (C), 114.50 (2CH), 87.12 (CH), 74.47 (CH), 72.23 (CH), 67.49 (CH), 67.38 (CH), 61.67 (CH_2), 55.48 (CH_3), 21.02 (CH_3), 20.81 (CH_3), 20.74 (2CH_3); **HR-MS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NaO}_{10}\text{S}$ 493.1139 obtained 493.1135.

(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((4-(trifluoromethyl)phenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (370)

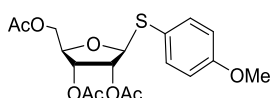


C₂₁H₂₃F₃O₉S

M.W. : 508,46g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thiogalactopyranose peracétylé **351** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **370** est obtenu avec un rendement de 90 %. Yield 90% (127mg) ; R_f = 0.45 cyclohexane:AcOEt, 6:4; white-yellow solid; m.p. = 70-72°C; [α]₂₄^D: -14.0 (c 1.0, CHCl₃) ; **IR (neat)**: 3465, 3361, 2574, 2347, 2252, 2197, 2014, 1986, 1749, 1370, 1244, 1220 cm⁻¹; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.48 – 5.33 (m, 1H), 5.21 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.04 (dd, *J* = 9.9, 3.3 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.97 (dd, *J* = 9.5, 3.4 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.94 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.30 (C=O), 170.08 (C=O), 169.97 (C=O), 169.39 (C=O), 137.55 (C), 131.80 (2CH), 130.77 – 128.92 (m, C), 125.64 (d, *J* = 3.5 Hz, 2CH), 85.44 (CH), 74.69 (CH), 71.89 (CH), 67.22 (CH), 67.07 (CH), 61.71 (CH₂), 20.76 (CH₃), 20.63 (CH₃), 20.55 (2CH₃); **¹⁹F NMR** (188 MHz, CDCl₃) δ -60.94 ; **HR-MS** (ESI): *m/z* = 531.0919, calcd. for C₂₁H₂₃F₃NaO₉S: 531.0907.

(2R,3R,4R,5S)-2-(acetoxymethyl)-5-((4-methoxyphenyl)thio)tetrahydrofuran-3,4-diyl diacetate (371)

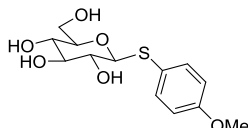


C₁₈H₂₂O₈S

M.W. : 398,43g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioribofuranose peracétylé **353** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **371** est obtenu avec un rendement de 76 %. Yield 76% (99mg) ; R_f = 0.58 cyclohexane:AcOEt, 5:5; colorless oil; [α]₂₄^D: -18.0 (c 1.0, CHCl₃) ; **IR (neat)**: 3288, 3221, 2448, 2365, 2214, 2167, 2086, 2032, 2012, 1748, 1593, 1495, 1372, 1248, 1067 cm⁻¹; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.49 (m, 1H), 5.05 – 4.93 (m, 2H), 4.88 (dd, *J* = 7.2, 2.9 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 11.6, 4.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77 – 3.68 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.03 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 169.88 (C=O), 169.76 (C=O), 169.37 (C=O), 160.38 (C), 135.97 (2CH), 121.47 (C), 114.74 (2CH), 84.19 (CH), 68.29 (CH), 67.54 (CH), 66.57 (CH), 63.56 (CH₂), 55.44 (CH₃), 20.88 (CH₃), 20.83 (2CH₃); **HR-MS** (ESI): *m/z* calculated for C₁₈H₂₂NaO₈S 421.0928 obtained 421.0916.

(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(hydroxymethyl)-6-((4-methoxyphenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (372)

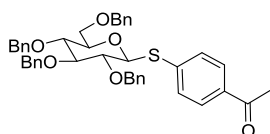


C₁₃H₁₈O₆S

M.W. : 302,34g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose **413** (208 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **372** est obtenu avec un rendement de 66 %. Yield 66% (75mg) ; R_f = 0.38 DCM:MeOH, 85:15; white oil; **IR (neat)**: 3331, 3240, 3155, 2533, 2202, 2119, 2020, 2002, 1756, 1592, 1494, 1460, 1287, 1218, 1177, 1106 cm⁻¹; **¹H NMR** (300 MHz, Acetone) δ 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.46 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.41 (brs, 2H), 3.83 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.66 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.50 – 3.40 (m, 1H), 3.32 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.16 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.03 (s, 2H); **¹³C NMR** (75 MHz, Acetone) δ 160.61 (C), 135.89 (2CH), 124.15 (C), 115.05 (2CH), 89.02 (CH), 81.38 (CH), 79.38 (CH), 73.19 (CH), 71.26 (CH), 62.90 (CH₂), 55.59 (CH₃) ; **HR-MS** (ESI): *m/z* = 325.0708, calcd. for C₁₃H₁₈NaO₆S: 325.0716.

1-(4-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)thio)phenyl)ethanone (373)



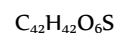
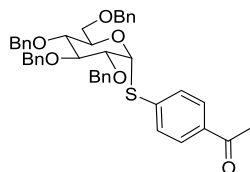
C₄₂H₄₂O₆S

M.W. : 674,85g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose perbenzylé **355** (208 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **373** est obtenu avec un rendement de 78 %. Yield 78% (168mg) ; R_f = 0.27 cyclohexane:AcOEt, 7:3; white-yellow solid; m.p. = 118-120°C; [α]₂₄^D: -13.0 (c 1.0, CHCl₃) ; **IR (neat)**: 3324, 3255, 3226, 3206, 2168, 1756, 1680, 1589, 1496, 1453, 1398, 1358, 1263, 1213, 1096 ; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃)

δ 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.31 – 6.98 (m, 20H), 4.91 – 4.60 (m, 6H), 4.58 – 4.34 (m, 3H), 3.81 – 3.34 (m, 6H), 2.45 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 197.37 (C=O), 141.43 (C), 138.41 (C), 138.29 (C), 138.05 (C), 137.89 (C), 135.41 (C), 129.86 (CH), 128.88 (CH), 128.59 (12CH), 128.51 (2CH), 128.29 (CH), 128.07 (CH), 128.01 (2CH), 127.89 (2CH), 127.82 (2CH), 86.80 (CH), 86.39 (CH), 80.90 (CH), 79.31 (CH), 77.88 (CH), 75.99 (CH₂), 75.67 (CH₂), 75.24 (CH₂), 73.60 (CH₂), 69.16 (CH₂), 26.65 (CH₃); **HR-MS** (ESI): m/z = 697.2588, calcd. for $\text{C}_{42}\text{H}_{42}\text{NaO}_6\text{S}$: 697.2594.

1-(4-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)thio)phenyl)ethanone (374)

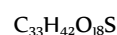
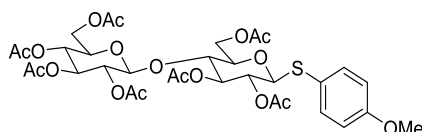


M.W. : 674,85g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1- α -D-thioglucofuranose perbenzylé **356** (208 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **374** est obtenu avec un rendement de 81 %.

Yield 81% (170mg) ; R_f = 0.20 cyclohexane:AcOEt, 9:1; white-yellow solid; m.p. = 59-61°C; $[\alpha]_{24}^D$: +59.0 (c 1.0, CHCl_3) ; **IR** (neat): 3345, 3157, 2369, 2356, 2230, 2125, 2013, 1982, 1915, 1681, 1588, 1453, 1359, 1262, 1097 cm^{-1} ; **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 – 6.97 (m, 21H), 5.70 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.75 (t, J = 10.3 Hz, 2H), 4.69 – 4.57 (m, 2H), 4.49 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.23 – 4.08 (m, 1H), 3.92 – 3.75 (m, 2H), 3.72 – 3.57 (m, 2H), 3.50 (dd, J = 10.7, 1.5 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H); **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 197.41 (C=O), 141.98 (C), 138.68 (C), 138.24 (C), 137.90 (C), 137.61 (C), 135.10 (C), 129.51 (CH), 128.80 (CH), 128.61 (CH), 128.53 (11CH), 128.26 (CH), 128.16 (CH), 128.12 (CH), 128.00 (4CH), 127.87 (CH), 127.82 (CH), 85.72 (CH), 82.67 (CH), 79.68 (CH), 77.41 (CH), 75.95 (CH₂), 75.28 (CH₂), 73.55 (CH₂), 72.92 (CH₂), 71.62 (CH), 68.63 (CH₂), 26.63 (CH₃) **HR-MS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{42}\text{H}_{42}\text{NaO}_6\text{S}$ 697,2594 obtained 697,2582.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-(((2R,3R,4S,5R,6S)-4,5-diacetoxy-2-(acetoxymethyl)-6-((4-methoxyphenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (375)

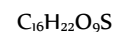
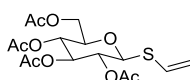


M.W. : 758,74g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-(((2R,3R,4S,5R,6S)-4,5-diacetoxy-2-(acetoxymethyl)-6-mercaptotetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate **352** (208 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **375** est obtenu avec un rendement de 75 %.

Yield 75% (189mg) ; R_f = 0.36 cyclohexane:AcOEt, 5:5; white-yellow solid; m.p. = 190-192°C; $[\alpha]_{24}^D$: -20.0 (c 1.0, CHCl_3) ; **IR** (neat): 3354, 3248, 3206, 3111, 3081, 2313, 2168, 2089, 1986, 1970, 1757, 1496, 1368, 1215, 1041 cm^{-1} ; **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.18 – 4.96 (m, 3H), 4.82 (dt, J = 19.3, 8.9 Hz, 2H), 4.57 – 4.41 (m, 3H), 4.32 (dd, J = 12.5, 4.1 Hz, 1H), 4.08 – 3.92 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.69 – 3.48 (m, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.96 (s, 6H), 1.93 (s, 3H); **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 170.46 (C=O), 170.21 (2C=O), 169.76 (C=O), 169.53 (C=O), 169.29 (C=O), 168.99 (C=O), 160.41 (C), 136.59 (2CH), 121.05 (C), 114.37 (2CH), 100.75 (CH), 85.51 (CH), 76.78 (CH), 76.28 (CH), 73.72 (CH), 72.97 (CH), 71.99 (CH), 71.65 (CH), 70.16 (CH), 67.84 (CH), 61.87 (CH₂), 61.58 (CH₂), 55.36 (CH₃), 20.89 (CH₃), 20.84 (CH₃), 20.65 (CH₃), 20.56 (4CH₃) ; **HR-MS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{NaO}_{18}\text{S}$ 781,1984 obtained 781,1970.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-(vinylthio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (376)



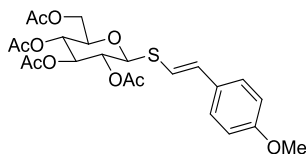
M.W. : 390,40g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1- β -D-thioglucofuranose peracétylé **329** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **376** est obtenu avec un rendement de 94 %.

94% (97mg), R_f = 0.25 cyclohexane:AcOEt, 7:3; white-yellow solid; m.p. = 95-97°C; $[\alpha]_{24}^D$: -14.0 (c 1.0, CHCl_3); **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 6.38 (dd, J = 16.8, 9.8 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.20 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 5.04 (td, J = 9.6, 3.3 Hz, 2H), 4.59 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 12.4, 5.0 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 12.4, 2.2 Hz, 1H), 3.72 (ddd, J = 10.0, 4.9, 2.3 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.96 (s, 3H); **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 170.59 (C=O), 170.13 (C=O), 169.37 (C=O), 169.20 (C=O), 127.36 (CH), 117.93 (CH₂), 83.26 (CH), 76.10 (CH), 73.86 (CH), 69.86

(CH), 68.22 (CH), 62.10 (CH₂), 20.74 (CH₃), 20.66 (CH₃), 20.60 (2CH₃); **IR (neat)**: 3452, 3394, 3148, 2170, 2144, 1756, 1738, 1590, 1433, 1366, 1247, 1206, 1092, 1030 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: *m/z* calculated for C₁₆H₂₂NaO₉S 413.0882 obtained 413.0874.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((E)-4-methoxystyrylthio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (377)



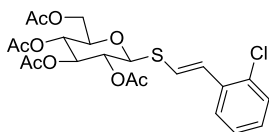
C₂₃H₂₈O₁₀S

M.W. : 496,53g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucofuranose peracétylé **329** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **377** est obtenu avec un rendement de 75 %.

75% (95mg), *R_f* = 0.57 cyclohexane:AcOEt, 5:5; white-yellow solid; **m.p.** = 141-143°C; [α]²⁴_D: -26.0 (c 1.0, CHCl₃); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.74 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 5.24 (dd, *J* = 10.3, 8.2 Hz, 1H), 5.10 (td, *J* = 9.6, 5.8 Hz, 2H), 4.60 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 12.4, 4.8 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 12.4, 2.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (ddd, *J* = 10.0, 4.9, 2.4 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.99 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.75 (C=O), 170.29 (C=O), 169.49 (C=O), 169.35 (C=O), 159.76 (CH), 135.93 (C), 129.23 (2CH), 127.73 (CH), 115.11 (2CH), 114.24 (CH), 83.92 (CH), 76.22 (CH), 74.03 (CH), 70.03 (CH), 68.34 (CH), 62.21 (CH₂), 55.43 (CH₃), 20.81 (2CH₃), 20.68 (2CH₃); **IR (neat)**: 3459, 2245, 2015, 1755, 1739, 1606, 1511, 1467, 1366, 1251, 1209, 1175, 1129, 1090 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: *m/z* calculated for C₂₃H₂₈NaO₁₀S 519.1295 obtained 519.1282.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-(((E)-2-chlorostyryl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (378)



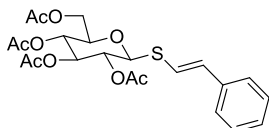
C₂₂H₂₅ClO₉S

M.W. : 500,94g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucofuranose peracétylé **329** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **378** est obtenu avec un rendement de 65 %.

65% (81mg), *R_f* = 0.68 cyclohexane:AcOEt, 5:5; white-yellow solid; **m.p.** = 64-66°C; [α]²⁴_D: -176.0 (c 1.0, CHCl₃); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (dd, *J* = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.25 – 7.12 (m, 2H), 7.08 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.26 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.13 (td, *J* = 9.6, 7.3 Hz, 2H), 4.72 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* = 12.4, 4.9 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 12.4, 2.2 Hz, 1H), 3.80 (ddd, *J* = 10.0, 4.8, 2.3 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.00 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.71 (C=O), 170.22 (C=O), 169.45 (C=O), 169.31 (C=O), 134.49 (C), 132.65 (C), 129.91 (CH), 128.99 (CH), 128.89 (CH), 127.05 (CH), 126.68 (CH), 122.03 (CH), 83.60 (CH), 76.32 (CH), 73.92 (CH), 69.92 (CH), 68.24 (CH), 62.13 (CH₂), 20.78 (CH₃), 20.74 (CH₃), 20.66 (2CH₃); **IR (neat)**: 3474, 2203, 1755, 1739, 1593, 1365, 1208, 1091, 1032, 955 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: *m/z* calcd. for C₂₂H₂₅ClNaO₉S 523.0800, obtained 523.0784.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((E)-styrylthio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (379)



C₂₂H₂₆O₉S

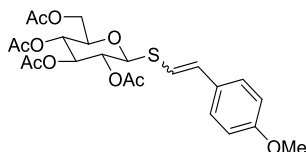
M.W. : 466,50g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucofuranose peracétylé **329** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **379** est obtenu avec un rendement de 73 %.

73% (85mg), *R_f* = 0.29 cyclohexane:AcOEt, 7:3; white-yellow solid; **m.p.** = 113-115°C; [α]²⁴_D: -160.0 (c 1.0, CHCl₃); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.18 (m, 5H), 6.75 (s, 2H), 5.25 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.11 (m, 2H), 4.65 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 12.4, 4.9 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 12.4, 2.3 Hz, 1H), 3.78 (ddd, *J* = 10.0, 4.9, 2.4 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.00 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.70 (C=O), 170.24 (C=O), 169.46 (C=O), 169.31 (C=O), 136.35 (C), 134.93 (CH), 128.79 (CH), 128.40 (2CH), 128.09 (CH), 126.33 (2CH), 118.33 (CH), 83.75 (CH), 76.26 (CH), 73.96 (CH),

70.05 (CH), 68.31 (CH), 62.20 (CH₂), 20.79 (2CH₃), 20.69 (2CH₃); **IR (neat):** 3438, 3386, 3356, 3301, 3252, 2526, 2253, 2159, 2025, 1946, 1756, 1217, 1037 cm⁻¹; **HR-MS (ESI):** *m/z* calculated for C₂₂H₂₆NaO₉S 489,1190 obtained 489,1182.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((4-methoxystyryl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (380)



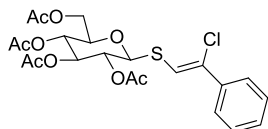
Chemical Formula: C₂₃H₂₈O₁₀S

M.W. : 496,53g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucofuranose peracétylé **329** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **380** est obtenu avec un rendement de 97 %.

97% (125mg), *R_f* = 0.57 cyclohexane:AcOEt, 5:5; white-yellow oil; [α]_D²⁴: +40.0 (c 1.0, CHCl₃); (*Z* isomer) **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.56 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 5.33 – 5.01 (m, 3H), 4.63 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* = 12.4, 4.8 Hz, 1H), 4.13 (dd, *J* = 12.4, 1.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77 – 3.72 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.97 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.72 (C=O), 170.25 (C=O), 169.43 (C=O), 169.26 (C=O), 158.86 (C), 130.26 (2CH), 129.04 (C), 128.95 (CH), 117.78 (CH), 113.81 (2CH), 84.78 (CH), 76.34 (CH), 73.97 (CH), 70.11 (CH), 68.21 (CH), 62.11 (CH₂), 55.35 (CH₃), 20.81 (CH₃), 20.66 (CH₃). (*E* isomer) **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.74 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 5.24 (dd, *J* = 10.3, 8.2 Hz, 1H), 5.10 (td, *J* = 9.6, 5.8 Hz, 2H), 4.60 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 12.4, 4.8 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 12.4, 2.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (ddd, *J* = 10.0, 4.9, 2.4 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.99 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.75 (C=O), 170.29 (C=O), 169.49 (C=O), 169.35 (C=O), 159.76 (CH), 135.93 (C), 129.23 (2CH), 127.73 (CH), 115.11 (2CH), 114.24 (CH), 83.92 (CH), 76.22 (CH), 74.03 (CH), 70.03 (CH), 68.34 (CH), 62.21 (CH₂), 55.43 (CH₃), 20.81 (2CH₃), 20.68 (2CH₃); **HR-MS (ESI):** *m/z* calculated for C₂₃H₂₈NaO₁₀S 519,1295 obtained 519,1284.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-(((Z)-2-chloro-2-phenylvinyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (361)



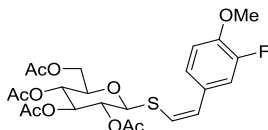
C₂₂H₂₅ClO₉S

M.W. : 500,94g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucofuranose peracétylé **329** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **361** est obtenu avec un rendement de 82 %.

82% (101mg), *R_f* = 0.43 cyclohexane:AcOEt, 6:4; white-yellow solid; **m.p.** = 148-150°C; [α]_D²⁴: -61.0 (c 1.0, CHCl₃); **¹H NMR** (300 MHz,) δ 7.58 – 7.46 (m, 2H), 7.40 – 7.23 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 5.19 (dq, *J* = 27.6, 9.2 Hz, 3H), 4.72 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 12.4, 4.9 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 12.4, 2.1 Hz, 1H), 3.79 (ddd, *J* = 10.0, 4.6, 2.2 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.00 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.60 (C=O), 170.15 (C=O), 169.41 (C=O), 169.20 (C=O), 136.85 (C), 131.50 (C), 128.74 (CH), 128.53 (2CH), 125.96 (2CH), 118.13 (CH), 82.52 (CH), 76.47 (CH), 73.78 (CH), 70.15 (CH), 68.16 (CH), 62.07 (CH₂), 20.74 (CH₃), 20.62 (3CH₃); **IR (neat):** 3375, 3192, 2362, 2145, 2029, 1970, 1757, 1740, 1711, 1364, 1206, 1090, 1060 cm⁻¹; **HR-MS (ESI):** *m/z* calcd. for C₂₂H₂₅ClNaO₉S 523,0800, obtained 523,0798.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((3-fluoro-4-methoxystyryl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (362)



C₂₃H₂₇FO₁₀S

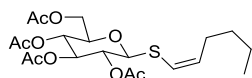
M.W. : 514,52g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucofuranose peracétylé **329** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **362** est obtenu avec un rendement de 90 %.

90% (115mg), *R_f* = 0.55 cyclohexane:AcOEt, 5:5; white-yellow solid; **m.p.** = 143-145°C; [α]_D²⁴: +26.0 (c 1.0, CHCl₃); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (dd, *J* = 12.7, 2.1 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.34 – 5.02 (m, 3H), 4.63 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 12.5, 4.7 Hz, 1H), 4.18 – 4.07 (m, 1H),

3.86 (s, 3H), 3.76 (ddd, $J = 9.8, 4.6, 2.2$ Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.98 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.66 (C=O), 170.18 (C=O), 169.39 (C=O), 169.19 (C=O), 151.97 (C, $d, J = 245.4$ Hz), 146.87 (C, $d, J = 10.8$ Hz), 129.59 (C, $d, J = 6.7$ Hz), 127.92 (CH), 125.12 (CH, $d, J = 2.9$ Hz), 119.29 (CH), 116.33 (CH, $d, J = 19.1$ Hz), 113.12 (CH), 84.21 (CH), 76.37 (CH), 73.89 (CH), 70.05 (CH), 68.14 (CH), 62.05 (CH₂), 56.30 (CH), 20.77 (CH₃), 20.61 (3CH₃); **¹⁹F NMR** (188 MHz, CDCl₃) δ -133.31 (s); **IR (neat)**: 3375, 2139, 2006, 1754, 1740, 1513, 1285, 1209, 1120, 1032 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: m/z calcd. for C₂₃H₂₇FN₁₀S 537.1201, obtained 537.1191.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-(((Z)-hex-1-en-1-yl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (384)



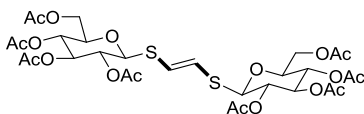
C₂₀H₃₀O₉S

M.W. : 446,51g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucofuranose peracétylé **329** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **384** est obtenu avec un rendement de 80 %.

80% (100mg), $R_f = 0.53$ cyclohexane:AcOEt, 6:4; white-yellow solid; **m.p.** = 85-87°C; $[\alpha]^{24}_D$: +13.0 (c 1.0, CHCl₃); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 6.03 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.75 (dt, $J = 9.2, 7.2$ Hz, 1H), 5.19 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.06 (td, $J = 9.6, 5.4$ Hz, 2H), 4.52 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 12.4, 4.8$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 12.4, 2.3$ Hz, 1H), 3.71 (ddd, $J = 10.0, 4.7, 2.4$ Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.40 – 1.14 (m, 6H), 0.85 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.68 (C=O), 170.23 (C=O), 169.42 (C=O), 169.21 (C=O), 134.79 (CH), 118.11 (CH), 83.54 (CH), 76.16 (CH), 74.01 (CH), 70.17 (CH), 68.27 (CH), 62.15 (CH₂), 30.95 (CH₂), 28.95 (CH₂), 22.30 (CH₂), 20.77 (CH₃), 20.69 (CH₃), 20.64 (2CH₃), 13.94 (CH₃); **IR (neat)**: 3449, 2961, 2362, 2167, 1756, 1740, 1366, 1210, 1093 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: m/z calcd. for C₂₀H₃₀NaO₉S 469.1503, obtained 469.1505.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-(((E)-2-(((2R,3S,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxy-6-(acetoxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)thio)vinyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (385)



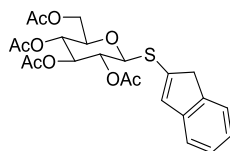
C₃₀H₄₀O₁₈S₂

M.W. : 752,75g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucofuranose peracétylé **329** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **385** est obtenu avec un rendement de 65 %.

65% (122mg), $R_f = 0.40$ cyclohexane:AcOEt, 5:5; white-yellow solid; **m.p.** = 82-84°C; $[\alpha]^{24}_D$: +30.0 (c 1.0, CHCl₃); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 6.46 (s, 2H), 5.16 (tt, $J = 11.7, 9.2$ Hz, 6H), 4.53 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 4.27 (dd, $J = 12.5, 4.7$ Hz, 2H), 4.17 (dd, $J = 12.4, 2.2$ Hz, 2H), 3.76 (ddd, $J = 9.4, 4.4, 2.2$ Hz, 2H), 2.08 (s, 6H), 2.04 (s, 6H), 2.01 (s, 6H), 1.98 (s, 6H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.75 (2C=O), 170.27 (2C=O), 169.42 (2C=O), 169.18 (2C=O), 124.71 (2CH), 83.56 (2CH), 76.33 (2CH), 73.98 (2CH), 69.86 (2CH), 68.14 (2CH), 62.04 (2CH₂), 20.88 (2CH₃), 20.78 (2CH₃), 20.68 (4CH₃); **IR (neat)**: 3426, 3184, 3112, 2356, 2335, 2149, 2012, 1755, 1738, 1711, 1431, 1365, 1248, 1204, 1092 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: m/z calcd. for C₃₀H₄₀NaO₁₈S₂ 775.1548, obtained 775.1556.

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-((1H-inden-2-yl)thio)-6-(acetoxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (386)



C₂₃H₂₆O₉S

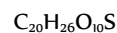
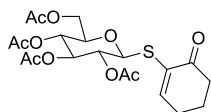
M.W. : 478,51g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucofuranose peracétylé **329** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **386** est obtenu avec un rendement de 95 %.

95% (113mg), $R_f = 0.46$ cyclohexane:AcOEt, 6:4; white-yellow solid; **m.p.** = 139-141°C; $[\alpha]^{24}_D$: -31.0 (c 1.0, CHCl₃); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 7.22 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.14 (td, $J = 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 5.25 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.07 (ddd, $J = 16.2, 9.4, 6.8$ Hz, 2H), 4.77 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.27 – 4.13 (m, 2H), 3.77 (ddd, $J = 10.0, 5.0, 2.7$ Hz, 1H), 3.65 – 3.45 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.99 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.53 (C=O), 170.17 (C=O), 169.41 (C=O), 169.30 (C=O), 144.16 (C), 143.44 (C), 136.90 (C), 133.64 (CH), 126.72 (CH), 124.91 (CH), 123.32 (CH), 120.48 (CH), 84.17 (CH), 76.01 (CH), 73.88 (CH), 70.01 (CH), 68.29 (CH),

62.26 (CH₂), 43.74 (CH₂), 20.74 (2CH₃), 20.61 (2CH₃); **IR (neat)**: 3378, 3307, 3065, 2559, 2364, 2164, 2093, 2007, 1755, 1513, 1366, 1213, 1121, 1060, 1033 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: *m/z* calcd. for C₂₃H₂₆NaO₉S 501.1190, obtained 501.1175.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((6-oxocyclohex-1-en-1-yl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (387)

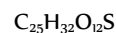
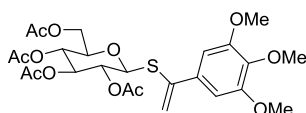


M.W. : 458,48g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucofuranose peracétylé **329** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **387** est obtenu avec un rendement de 68 %.

68% (78mg), *R_f* = 0.45 cyclohexane:AcOEt, 5:5; white-yellow oil; [α]_D²⁴: -40.0 (c 1.0, CHCl₃); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H), 5.23 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.06 (td, *J* = 9.6, 3.3 Hz, 2H), 4.78 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 12.3, 5.0 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 12.3, 2.4 Hz, 1H), 3.70 (ddd, *J* = 10.1, 5.1, 2.5 Hz, 1H), 2.52 (dt, *J* = 16.7, 5.7 Hz, 3H), 2.09 (m, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.00 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 195.24 (C=O), 170.60 (C=O), 170.24 (C=O), 169.56 (C=O), 151.08 (CH), 132.71 (C), 82.63 (CH), 76.03 (CH), 74.09 (CH), 69.64 (CH), 68.44 (CH), 62.32 (CH₂), 38.67 (CH₂), 27.75 (CH₂), 22.60 (CH₂), 20.83 (2CH₃), 20.72 (2CH₃); **IR (neat)**: 3451, 3068, 2262, 2123, 2050, 1979, 1752, 1368, 1215 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: *m/z* calcd. for C₂₀H₂₆NaO₁₀S 481.1139, obtained 481.1164.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)vinyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (388)

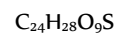
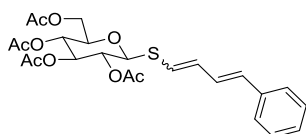


M.W. : 556,58g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucofuranose peracétylé **329** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **388** est obtenu avec un rendement de 76 %.

76% (105mg), *R_f* = 0.47 cyclohexane:AcOEt, 5:5; white-yellow solid; **m.p.** = 44-46°C; [α]_D²⁴: -71.0 (c 1.0, CHCl₃); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 6.74 (s, 2H), 5.54 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.22 – 4.97 (m, 4H), 4.61 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.17 (dd, *J* = 12.4, 5.0 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 12.3, 2.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 6H), 3.84 (s, 3H), 3.60 – 3.50 (m, 1H), 2.04 (s, 6H), 1.97 (s, 6H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.58 (C=O), 170.20 (C=O), 169.39 (C=O), 169.22 (C=O), 153.06 (2C), 142.25 (C), 138.78 (C), 134.26 (C), 116.45 (CH₂), 104.95 (2CH), 84.32 (CH), 75.92 (CH), 73.97 (CH), 70.11 (CH), 68.25 (CH), 62.12 (CH₂), 60.96 (CH₃), 56.23 (2CH₃), 20.72 (2CH₃), 20.64 (CH₃), 20.61 (CH₃); **IR (neat)**: 3411, 3181, 3090, 2944, 2511, 2182, 2029, 1987, 1756, 1578, 1504, 1412, 1366, 1323, 1214 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: *m/z* calculated for C₂₅H₃₂NaO₁₂S 579,1507 obtained 579,1497.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-(((3E)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (389)



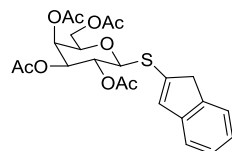
M.W. : 492,54g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucofuranose peracétylé **329** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **389** est obtenu avec un rendement de 89 %.

89% (103mg), *R_f* = 0.54 cyclohexane:AcOEt, 5:5; white-yellow solid; **m.p.** = 86-88°C; [α]_D²⁴: -10.0 (c 1.0, CHCl₃); mixture *1E,3E/1E,3Z* (30:70). (*Z isomer*) **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.00 (dd, *J* = 10.8, 15.5 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 9.4, 10.8 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.23 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.26 (dd, *J* = 12.4, 4.8 Hz, 1H), 4.13 (dd, *J* = 12.4, 2.2 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.00 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.71 (C=O), 170.25 (C=O), 169.44 (C=O), 169.27 (C=O), 137.01 (C), 134.55 (CH), 131.99 (CH), 128.07 (CH), 126.73 (2CH), 124.03 (CH), 123.74 (2CH), 120.08 (CH), 83.79 (CH), 76.30 (CH), 73.95 (CH), 70.20 (CH), 63.21 (CH), 62.10 (CH₂), 20.80 (CH₃), 20.74 (CH₃), 20.66 (2CH₃). (*E isomer*) **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 6.58 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.36 (m, 1H), 5.23 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.26 (dd, *J* = 12.4, 4.8 Hz, 1H), 4.13 (dd, *J* = 12.4, 2.2 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.00 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.71 (C=O), 170.25 (C=O), 169.44 (C=O), 169.27 (C=O), 137.01 (C), 134.55

(CH), 131.99 (CH), 128.07 (CH), 126.73 (2CH), 124.03 (CH), 123.74 (2CH), 121.48 (CH), 83.79 (CH), 76.30 (CH), 73.95 (CH), 70.20 (CH), 63.21 (CH), 62.10 (CH₂), 20.80 (CH₃), 20.74 (CH₃), 20.66 (2CH₃); **IR (neat)**: 3309, 3134, 2358, 2135, 1755, 1740, 1711, 1365, 1247, 1211, 1091, 1033 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: *m/z* calcd. for C₂₄H₂₈NaO₉S 515.1346, obtained 515.1333.

(2S,3R,4S,5S,6R)-2-((1H-inden-2-yl)thio)-6-(acetoxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (390)



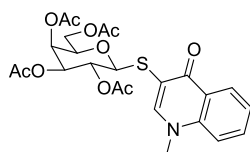
C₂₃H₂₆O₉S

M.W. : 478,51g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thiogalactopyranose peracétylé **351** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **390** est obtenu avec un rendement de 95 %.

95% (113mg), *R_f* = 0.46 cyclohexane:AcOEt, 6:4; white-yellow solid; **m.p.** = 132-134°C; [α]²⁴_D: -30.0 (c 1.0, CHCl₃); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.31 – 7.18 (m, 2H), 7.14 (dd, *J* = 10.2, 4.3 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.44 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.32 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.08 (dd, *J* = 9.9, 3.3 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.25 – 4.09 (m, 2H), 3.99 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.70 – 3.41 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.96 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.35 (C=O), 170.11 (C=O), 170.02 (C=O), 169.41 (C=O), 144.23 (C), 143.30 (C), 137.37 (C), 132.77 (CH), 126.67 (CH), 124.74 (CH), 123.24 (CH), 120.29 (CH), 84.55 (CH), 74.72 (CH), 71.95 (CH), 67.34 (CH), 67.19 (CH), 61.88 (CH₂), 43.48 (CH₂), 20.81 (CH₃), 20.68 (CH₃), 20.64 (CH₃), 20.58 (CH₃); **IR (neat)**: 3428, 3300, 3051, 2358, 2208, 2181, 2146, 1752, 1457, 1245, 1219, 1085, 1058 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: *m/z* calcd. for C₂₃H₂₆NaO₉S 501.1190, obtained 501.1190.

(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((1-methyl-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-yl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (391)



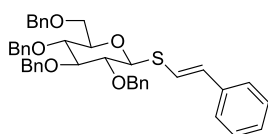
C₂₄H₂₇NO₁₀S

M.W. : 521,54g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thiogalactopyranose peracétylé **351** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **391** est obtenu avec un rendement de 76 %.

76% (99mg), *R_f* = 0.22 cyclohexane:AcOEt, 2:8; white-yellow solid; **m.p.** = 85-87°C; [α]²⁴_D: -111.0 (c 1.0, CHCl₃); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.69 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 12.2, 5.7 Hz, 2H), 5.40 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.25 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 9.9, 3.3 Hz, 2H), 4.12 (ddd, *J* = 14.3, 9.8, 6.8 Hz, 2H), 3.97 (dd, *J* = 11.2, 6.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.83 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 175.95 (C=O), 170.29 (C=O), 170.03 (C=O), 149.10 (CH), 140.39 (C), 132.60 (CH), 127.45 (CH), 126.43 (C), 124.76 (CH), 115.54 (CH), 109.89 (C), 83.39 (CH), 74.43 (CH), 72.07 (CH), 67.83 (CH), 67.48 (CH), 61.24 (CH₂), 40.89 (CH₃), 21.10 (CH₃), 20.78 (CH₃), 20.67 (CH₃), 20.56 (CH₃); **IR (neat)**: 3324, 3264, 3178, 2335, 1745, 1621, 1548, 1621, 1548, 1499, 1367, 1219, 1084 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: *m/z* calcd. for C₂₄H₂₇NNaO₁₀S 544.1253, obtained 544.1271.

(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-tris(benzyloxy)-2-((benzyloxy)methyl)-6-(((E)-styryl)thio)tetrahydro-2H-pyran (392)



C₄₂H₄₂O₅S

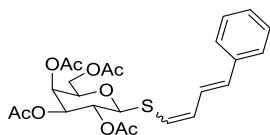
M.W. : 658,85g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thiogalactopyranose perbenzylé **355** (208,7 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **392** est obtenu avec un rendement de 73 %.

73% (120mg), *R_f* = 0.62 cyclohexane:AcOEt, 8:2; white-yellow solid; **m.p.** = 86-88°C; [α]²⁴_D: +80.0 (c 1.0, CHCl₃); **¹H NMR** (300 MHz, Acetone) δ 7.45 – 7.21 (m, 25H), 7.14 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.99 – 4.77 (m, 6H), 4.69 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.59 (m, 2H), 3.87 – 3.56 (m, 6H); **¹³C NMR** (75 MHz, Acetone) δ 139.91 (C), 139.67 (C), 139.62 (C), 139.46 (C), 137.92 (C), 130.93 (CH), 129.49 (CH), 129.09 (13CH), 129.02 (CH), 128.84 (CH), 128.68 (CH), 128.48 (2CH), 128.38 (2CH), 128.23 (2CH), 128.04 (CH), 126.71 (CH), 122.61 (CH), 87.32 (CH), 85.33 (CH), 82.21 (CH), 80.14 (CH), 78.87

(CH), 76.04 (CH₂), 75.63 (CH₂), 75.43 (CH₂), 73.83 (CH₂), 70.00 (CH₂); **IR (neat)**: 3339, 3068, 2366, 2148, 1998, 1947, 1600, 1496, 1361, 1210, 1157, 1090 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: *m/z* calcd. for C₄₂H₄₂NaO₅S 681.2645, obtained 681.2627.

(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-(((3E)-4-phenylbuta-1,3-dien-1-yl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (393)



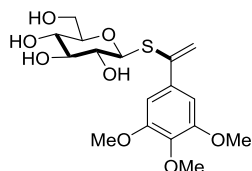
C₂₄H₂₈O₉S

M.W. : 492,54g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thiogalactopyranose peracétylé **351** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **393** est obtenu avec un rendement de 89 %.

89% (110mg), *R_f* = 0.62 cyclohexane:AcOEt, 5:5; white-yellow oil; [α]²⁴_D: +22.0 (c 1.0, CHCl₃); mixture *1E,3E/1E,3Z* (30:70) (*Z isomer*) **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 6.99 (dd, *J* = 11.0, 15.6 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.44 (dd, *J* = 9.4, 11.0 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.34 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 10.0, 3.4 Hz, 1H), 4.62 (dd, *J* = 9.4, 3.9 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 6.5, 3.9 Hz, 2H), 4.04 – 3.92 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.97 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.39 (C=O), 170.23 (C=O), 170.06 (C=O), 169.39 (C=O), 137.02 (C), 134.25 (CH), 131.02 (CH), 128.70 (2CH), 127.98 (CH), 126.67 (2CH), 124.04 (CH), 120.78 (CH), 84.27 (CH), 74.83 (CH), 71.90 (CH), 67.51 (CH), 67.26 (CH), 61.40 (CH₂), 20.80 (CH₃), 20.71 (2CH₃), 20.61 (CH₃). (*E isomer*) **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 6.76 (dd, *J* = 10.5, 15.6 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 10.5, 14.9 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.34 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 10.0, 3.4 Hz, 1H), 4.62 (dd, *J* = 9.4, 3.9 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 6.5, 3.9 Hz, 2H), 4.04 – 3.92 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.97 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.39 (C=O), 170.23 (C=O), 170.06 (C=O), 169.39 (C=O), 137.02 (C), 132.34 (CH), 131.02 (CH), 128.70 (2CH), 127.98 (CH), 127.48 (CH), 126.67 (2CH), 122.24 (CH), 84.27 (CH), 74.83 (CH), 71.90 (CH), 67.51 (CH), 67.26 (CH), 61.40 (CH₂), 20.80 (CH₃), 20.71 (2CH₃), 20.61 (CH₃). **IR (neat)**: 3460, 3298, 3149, 2929, 2369, 2328, 2192, 2032, 1751, 1370, 1219, 1086, 917 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: *m/z* calcd. for C₂₄H₂₈NaO₉S 515.1346, obtained 515.1332.

(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(hydroxymethyl)-6-((1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)vinyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (394)



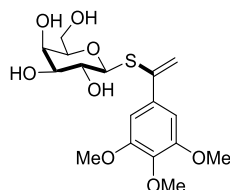
C₁₇H₂₄O₈S

M.W. : 388,43g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucofuranose **413** (74 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **394** est obtenu avec un rendement de 65 %.

65% (66mg), *R_f* = 0.33 DCM:MeOH, 85:15; white-yellow solid; **m.p.** = 86–88°C; [α]²⁴_D: -70.0 (c 1.0, MeOH); **¹H NMR** (300 MHz, MeOD) δ 6.91 (s, 2H), 5.55 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.49 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.79 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.67 – 3.58 (m, 2H), 3.33 (s, 1H), 3.20 – 3.07 (m, 1H); **¹³C NMR** (75 MHz, MeOD) δ 154.25 (C), 144.62 (C), 139.15 (C), 136.74 (C), 115.21 (CH₂), 106.20 (2CH), 87.67 (CH), 81.97 (CH), 79.75 (CH), 74.06 (CH), 71.29 (CH), 62.74 (CH₂), 61.14 (CH₃), 56.69 (2CH₃); **IR (neat)**: 3438, 3386, 3356, 3301, 3252, 2526, 2253, 2159, 2025, 1946, 1756, 1217, 1037 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: *m/z* calcd. for C₁₇H₂₄NaO₈S 411.1084, obtained 411.1076.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(hydroxymethyl)-6-((1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)vinyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (395)



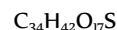
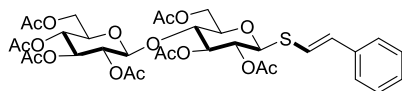
C₁₇H₂₄O₈S

M.W. : 388,43g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thiogalactopyranose (74 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **395** est obtenu avec un rendement de 60 %.

60% (59mg), $R_f = 0.33$ DCM:MeOH, 85:15; white-yellow solid; **m.p.** = 90-92°C; $[\alpha]^{24}_D$: -107.0 (c 1.0, MeOH); **¹H NMR** (300 MHz, MeOD) δ 6.92 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 4.46 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.77 (s, 3H), 3.71 – 3.59 (m, 4H), 3.48 – 3.38 (m, 2H); **¹³C NMR** (75 MHz, MeOD) δ 154.24 (C), 144.84 (C), 143.65 (C), 136.78 (C), 115.02 (CH₂), 106.13 (CH), 88.23 (CH), 80.54 (CH), 76.34 (CH), 71.16 (CH), 70.33 (CH), 62.46 (CH₂), 61.13 (CH₃), 56.65 (2CH₃); **IR (neat)**: 3476, 3342, 3315, 2431, 2357, 2192, 2106, 1991, 1576, 1323 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: m/z calcd. for C₁₇H₂₄NaO₈S 411.1084, obtained 411.1076.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-(((2R,3R,5R,6S)-4,5-diacetoxy-2-(acetoxymethyl)-6-(((E)-styryl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (396)

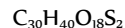
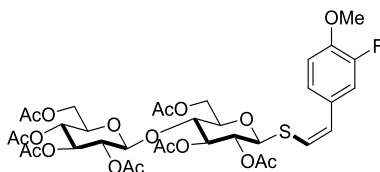


M.W. : 754,75g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thiocellobiose peracétylé **352** (245 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **396** est obtenu avec un rendement de 68 %.

68% (128mg), $R_f = 0.38$ cyclohexane:AcOEt, 5:5; white-yellow solid; **m.p.** = 208-210°C; $[\alpha]^{24}_D$: -20.0 (c 1.0, CDCl₃); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.11 (m, 6H), 6.67 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.24 – 4.91 (m, 4H), 4.90 – 4.80 (m, 1H), 4.55 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.45 (dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz, 2H), 4.31 (dd, $J = 12.5, 4.2$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 12.1, 5.1$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 12.4, 2.0$ Hz, 1H), 3.72 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.66 – 3.54 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.91 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.55 (C=O), 170.36 (C=O), 170.29 (C=O), 169.82 (C=O), 169.57 (C=O), 169.38 (C=O), 169.15 (C=O), 136.39 (C), 134.98 (CH), 128.77 (2CH), 128.06 (CH), 126.29 (2CH), 118.40 (CH), 100.93 (CH), 83.50 (CH), 77.12 (CH), 76.42 (CH), 73.56 (CH), 73.03 (CH), 72.12 (CH), 71.71 (CH), 70.28 (CH), 67.86 (CH), 62.18 (CH₂), 61.62 (CH₂), 20.87 (CH₃), 20.77 (CH₃), 20.73 (CH₃), 20.61 (4CH₃); **IR (neat)**: 3462, 3369, 3224, 3010, 2588, 2319, 2215, 2143, 1755, 1741, 1367, 1230, 1213, 1036 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: m/z calcd. for C₃₄H₄₂NaO₁₇S 777.2035, obtained 777.2036.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-(((2R,3R,5R,6S)-4,5-diacetoxy-2-(acetoxymethyl)-6-(((Z)-3-fluoro-4-methoxystyryl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (397)



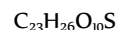
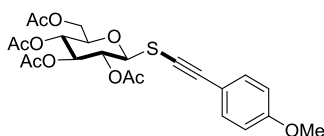
M.W. : 752,75g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thiocellobiose peracétylé **352** (245 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **397** est obtenu avec un rendement de 70 %.

70% (140mg), $R_f = 0.32$ cyclohexane:AcOEt, 5:5; white-yellow solid; **m.p.** = 210-212°C; $[\alpha]^{24}_D$: -10.0 (c 1.0, CHCl₃); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.19 (dd, $J = 12.7, 2.1$ Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.91 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.26 – 5.01 (m, 4H), 4.96 – 4.87 (m, 1H), 4.61 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.49 (dd, $J = 10.5, 4.7$ Hz, 2H), 4.37 (dd, $J = 12.5, 4.3$ Hz, 1H), 4.11 (dd, $J = 12.1, 5.1$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 12.4, 2.1$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.72 – 3.58 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.97 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.60 (C=O), 170.40 (C=O), 170.32 (C=O), 169.86 (C=O), 169.54 (C=O), 169.43 (C=O), 169.19 (C=O), 151.99 (d, $J = 243.7$ Hz, C), 147.04 (d, $J = 30.0$ Hz, C), 129.64 (d, $J = 3.7$ Hz, C), 127.84 (CH), 125.16 (d, $J = 2.9$ Hz, CH), 119.56 (CH), 116.40 (d, $J = 19.3$ Hz, CH), 113.16 (CH), 100.96 (CH), 84.29 (CH), 77.30 (CH), 76.33 (CH), 73.62 (CH), 73.06 (CH), 72.17 (CH), 71.75 (CH), 70.41 (CH), 67.92 (CH), 62.19 (CH₂), 61.69 (CH₂), 56.38 (CH₃), 20.96 (CH₃), 20.78 (CH₃), 20.65 (5CH₃); **¹⁹F NMR** (188 MHz, CDCl₃) δ -133.26; **IR (neat)**: 2359, 1739, 1619, 1433, 1323, 1261, 1210, 1119, 1020, 963 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: m/z calcd. for C₃₅H₄₃FN₂O₁₈S 825.2046, obtained 825.2056.

Analytical Data for alkynylthioglycosides

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-(((4-methoxyphenyl)ethynyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (398)

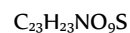
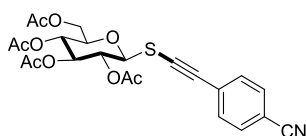


M.W. : 494,51g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucofuranose peracétylé **329** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **398** est obtenu avec un rendement de 45 %.

45% (56mg), R_f = 0.31 cyclohexane:AcOEt, 7: 3; white-yellow oil; $[\alpha]^{24}_D$: -43.0 (c 1.0, CHCl₃); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.29 (td, J = 17.0, 9.2 Hz, 2H), 5.17 – 5.09 (m, 1H), 4.59 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 12.5, 4.8 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 12.5, 2.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80 – 3.73 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.01 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.78 (C=O), 170.34 (C=O), 169.46 (C=O), 169.15 (C=O), 160.39 (C), 134.22 (2CH), 114.87 (C), 114.13 (2CH), 97.29 (C), 84.71 (CH), 76.65 (CH), 74.11 (CH), 70.93 (C), 69.96 (CH), 68.08 (CH), 62.16 (CH₂), 55.47 (CH₃), 20.85 (CH₃), 20.82 (CH₃), 20.71 (2CH₃); **IR (neat)**: 3422, 3337, 3215, 3106, 2483, 2263, 2030, 1987, 1758, 1509, 1251 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: m/z calcd. for C₂₃H₂₆NaO₁₀S 517.1139, obtained 517.1136.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-(((4-cyanophenyl)ethynyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (399)

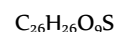
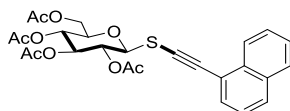


M.W. : 489,50g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucofuranose peracétylé **329** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **399** est obtenu avec un rendement de 93 %.

93% (113mg), R_f = 0.41 cyclohexane:AcOEt, 6: 4; white-yellow solid; **m.p.** = 87-89°C; $[\alpha]^{24}_D$: -71.0 (c 1.0, CHCl₃); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.38 – 5.23 (m, 2H), 5.14 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 12.5, 4.9 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 12.5, 2.4 Hz, 1H), 3.80 (ddd, J = 10.0, 4.9, 2.4 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.02 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.64 (C=O), 170.25 (C=O), 169.48 (C=O), 169.12 (C=O), 132.19 (4CH), 127.56 (C), 118.51 (C), 112.02 (C), 95.96 (C), 84.23 (CH), 78.35 (CN), 76.84 (CH), 73.94 (CH), 69.83 (CH), 67.95 (CH), 62.09 (CH₂), 20.82 (CH₃), 20.68 (3CH₃); **IR (neat)**: 3489, 3428, 2360, 2173, 1756, 1488, 1366, 1212, 1090 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: m/z calcd. for C₂₃H₂₃NNaO₉S 512.0991, obtained 512.0988.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((naphthalen-1-ylethynyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (400)

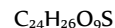
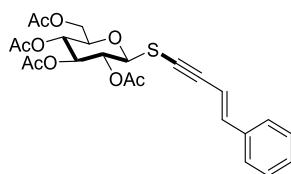


M.W. : 514,55g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucofuranose peracétylé **329** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **400** est obtenu avec un rendement de 68 %.

68% (87mg), R_f = 0.32 cyclohexane:AcOEt, 7: 3; white-yellow oil; $[\alpha]^{24}_D$: +47.0 (c 1.0, CHCl₃); **IR (neat)**: 3284, 3207, 2370, 2163, 1954, 1757, 1745, 1711, 1365, 1210, 1060 cm⁻¹; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.85 – 7.73 (m, 3H), 7.51 (m, 3H), 5.33 (dt, J = 22.5, 9.2 Hz, 2H), 5.16 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 12.5, 4.8 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 12.5, 2.2 Hz, 1H), 3.81 (ddd, J = 9.9, 4.7, 2.3 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.03 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.79 (C=O), 170.35 (C=O), 169.47 (C=O), 169.18 (C=O), 133.17 (C), 132.96 (C), 132.32 (CH), 128.59 (CH), 128.15 (CH), 128.01 (CH), 127.89 (CH), 127.08 (CH), 126.73 (CH), 120.01 (C), 97.60 (C), 84.65 (CH), 76.66 (CH), 74.01 (CH), 73.08 (C), 69.98 (CH), 67.99 (CH), 62.08 (CH₂), 20.84 (CH₃), 20.81 (CH₃), 20.73 (CH₃), 20.70 (CH₃); **HR-MS (ESI)**: m/z calcd. for C₂₆H₂₆NaO₉S 537.1195, obtained 537.1183.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-(((E)-4-phenylbut-3-en-1-yn-1-yl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (401)

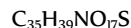
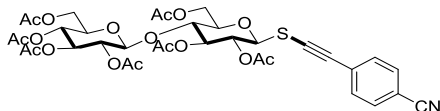


M.W. : 490,52g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose peracétylé **329** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **401** est obtenu avec un rendement de 50 %.

50% (61mg), R_f = 0.58 cyclohexane:AcOEt, 5: 5; black oil; $[\alpha]^{24}_D$: +54.0 (c 1.0, CHCl₃); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46 – 7.27 (m, 5H), 7.01 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 5.33 – 5.20 (m, 2H), 5.15 (ddd, J = 9.6, 6.8, 2.8 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 7.0, 2.6 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 12.5, 4.8 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 12.4, 2.4 Hz, 1H), 3.79 (ddd, J = 9.9, 4.8, 2.4 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.02 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.76 (C=O), 170.32 (C=O), 169.47 (C=O), 169.17 (C=O), 142.59 (CH), 136.11 (C), 129.02 (CH), 128.87 (2CH), 126.54 (2CH), 107.73 (CH), 96.85 (C), 84.70 (CH), 76.66 (CH), 74.78 (C), 74.01 (CH), 70.05 (CH), 68.06 (CH), 62.13 (CH₂), 20.87 (CH₃), 20.77 (CH₃), 20.70 (2CH₃); **IR (neat)**: 3479, 3443, 3327, 3300, 3222, 2867, 2372, 2316, 2135, 2021, 1967, 1756, cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: m/z calcd. for C₂₄H₂₆NaO₉S 513.1190, obtained 513.1180.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-(((2R,3R,5R,6S)-4,5-diacetoxy-2-(acetoxymethyl)-6-(((4-cyanophenyl)ethynyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (402)

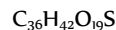
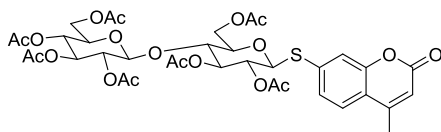


M.W. : 777,75g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thiocellobiose peracétylé **352** (235 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **402** est obtenu avec un rendement de 65 %.

65% (126mg), R_f = 0.30 cyclohexane:AcOEt, 6:4; white-yellow solid; m.p. = 74-76°C; $[\alpha]^{24}_D$: -20.0 (c 1.0, CHCl₃); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.27 – 5.17 (m, 2H), 5.15 – 5.01 (m, 2H), 4.95 – 4.82 (m, 1H), 4.64 – 4.54 (m, 1H), 4.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.36 (dd, J = 12.5, 4.1 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 12.2, 5.3 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 12.4, 2.0 Hz, 1H), 3.92 – 3.75 (m, 1H), 3.75 – 3.58 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.96 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.49 (C=O), 170.28 (C=O), 170.24 (C=O), 169.79 (C=O), 169.35 (2C=O), 169.12 (C=O), 132.14 (4CH), 127.59 (C), 118.42 (C), 111.97 (C), 100.91 (CH), 95.57 (C), 84.21 (CH), 78.74 (CN), 77.68 (CH), 76.07 (CH), 73.70 (CH), 72.94 (CH), 72.07 (CH), 71.68 (CH), 70.01 (CH), 67.87 (CH), 62.06 (CH₂), 61.64 (CH₂), 20.88 (CH₃), 20.71 (2CH₃), 20.60 (4CH₃); **IR (neat)**: 3411, 3338, 3231, 2363, 2227, 2076, 2030, 1970, 1758, 1741, 1603, 1366, 1228, 1168, 1035 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: m/z calcd. for C₃₅H₃₉NaO₁₇S 800.1831, obtained 800.1815.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-(((2R,3R,4S,5R,6S)-4,5-diacetoxy-2-(acetoxymethyl)-6-((4-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (404)

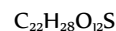
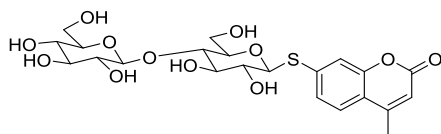


M.W. : 810,77g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thiocellobiose peracétylé **352** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **404** est obtenu avec un rendement de 87 %.

Yield 87% (150mg) ; R_f = 0.45 cyclohexane:AcOEt, 4:6; white-yellow solid; m.p. = 210-212°C; $[\alpha]^{24}_D$: -5.0 (c 1.0, CHCl₃) ; **IR (neat)**: 3339, 2197, 2110, 2045, 2021, 1740, 1709, 1603, 1384, 1364, 1210, 1167, 1032, 955 cm⁻¹; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.35 – 4.85 (m, 5H), 4.79 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 12.5, 4.2 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 11.9, 5.3 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 12.4, 2.0 Hz, 1H), 3.81 – 3.69 (m, 2H), 3.65 (ddd, J = 9.7, 4.0, 2.1 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 2.02 (s, 3H), 1.98 (s, 6H), 1.95 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.58 (C=O), 170.51 (C=O), 170.24 (C=O), 169.72 (C=O), 169.53 (C=O), 169.38 (C=O), 169.15 (C=O), 160.25 (C=O), 153.63 (C), 151.92 (C), 138.04 (C), 126.45 (CH), 124.70 (CH), 119.20 (C), 118.36 (CH), 115.20 (CH), 100.90 (CH), 84.67 (CH), 77.16 (CH), 76.29 (CH), 73.51 (CH), 73.00 (CH), 72.10 (CH), 71.67 (CH), 69.83 (CH), 67.85 (CH), 62.12 (CH₂), 61.63 (CH₂), 20.94 (CH₃), 20.76 (CH₃), 20.72 (CH₃), 20.61 (4CH₃), 18.65 (CH₃) ; **HR-MS (ESI)**: m/z = 811.2102, calcd. for C₃₆H₄₃O₁₉S: 811.2114.

7-(((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)-5-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)thio)-4-methyl-2H-chromen-2-one (405)

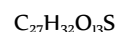
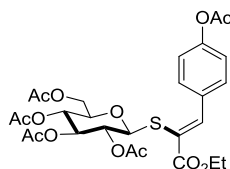


M.W. : 516,51g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir de **404** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **405** est obtenu avec un rendement de 87 %.

R_f = 0 AcOEt; white-yellow oil; **IR** (neat): 3400, 3369, 3303, 3286, 3161, 2953, 1569, 2460, 2078, 1973, 1718, 1601, 677 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 – 7.30 (m, 2H), 6.33 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.93 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 4.86 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.30 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.85 – 2.86 (m, 26H), 2.41 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 159.69 (C=O), 153.10 (C), 140.62 (C), 125.47 (CH), 124.31 (CH), 117.50 (C), 115.39 (CH), 113.56 (CH), 103.07 (CH), 85.28 (CH), 79.75 (CH), 78.89 (CH), 76.84 (CH), 76.50 (CH), 76.28 (CH), 73.34 (CH), 72.19 (CH), 70.07 (CH), 61.07 (CH₂), 60.24 (CH₂), 18.03 (CH₃); **HR-MS** (ESI): *m/z* = 539.1170, calcd. for C₂₂H₂₈NaO₁₂S: 539.1199.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-(((Z)-1-(4-acetoxyphenyl)-3-ethoxy-3-oxoprop-1-en-2-yl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (407)

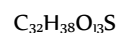
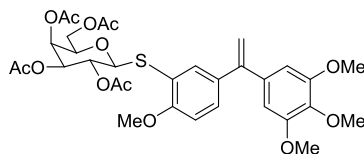


M.W. : 596,60g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucofuranose peracétylé **329** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **407** est obtenu avec un rendement de 65 %.

65% (96mg), R_f = 0.42 cyclohexane:AcOEt, 5: 5; white-yellow solid; **m.p.** = 88–90°C; [α]_D²⁴: +59.0 (c 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.24 – 5.13 (m, 1H), 5.06 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 4.90 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.33 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.19 (dd, *J* = 12.4, 5.0 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J* = 12.3, 2.2 Hz, 1H), 3.61 (ddd, *J* = 7.4, 4.7, 2.2 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.70 (C=O), 170.29 (C=O), 169.53 (C=O), 169.47 (C=O), 169.13 (C=O), 165.91 (C=O), 151.91 (C), 146.29 (CH), 132.58 (2CH), 131.77 (C), 122.77 (C), 121.61 (2CH), 84.47 (CH), 76.02 (CH), 74.07 (CH), 71.03 (CH), 68.36 (CH), 62.17 (CH₂), 62.09 (CH₂), 21.27 (CH₃), 20.68 (4CH₃), 14.46 (CH₃); **IR** (neat): 3428, 3247, 3144, 2359, 2237, 2168, 2017, 2001, 1754, 1712, 1601, 1505, 1368, 1217, 1194, 1037 cm⁻¹; **HR-MS** (ESI): *m/z* calcd. for C₂₇H₃₂NaO₁₃S 619.1456, obtained 619.1455.

(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((2-methoxy-5-(1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)vinyl)phenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (411)

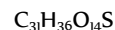
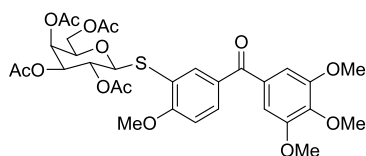


M.W. : 662,70g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thiogalactopyranose peracétylé **351** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **411** est obtenu avec un rendement de 98 %.

Yield 98% (166mg) ; R_f = 0.43 cyclohexane:AcOEt, 7:3; white-yellow solid; **m.p.** = 84–86°C; [α]_D²⁴: +22.0 (c 1.0, CHCl₃) ; **IR** (neat): 3431, 3379, 3159, 3095, 2482, 224, 2128, 1922, 1753, 1368, 1223, 1126 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.53 (s, 2H), 5.44 – 5.22 (m, 4H), 5.07 (dd, *J* = 9.9, 3.4 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 6.7, 3.4 Hz, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.97 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.42 (C=O), 170.33 (C=O), 170.13 (C=O), 169.52 (C=O), 158.08 (C), 153.04 (2C), 149.15 (C), 137.17 (C), 134.37 (C), 132.86 (CH), 129.42 (CH), 120.70 (C), 113.08 (C), 110.63 (CH), 105.82 (2CH), 85.36 (CH), 74.49 (CH), 72.14 (CH), 67.52 (CH), 67.29 (CH), 61.42 (CH₂), 60.98 (CH), 56.30 (2CH₃), 56.03 (CH₃), 20.87 (2CH₃), 20.70 (2CH₃) ; **HR-MS** (ESI): *m/z* = 663.2098, calcd. for C₃₂H₃₉O₁₃S: 663.2166.

(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((2-methoxy-5-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)phenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (412)

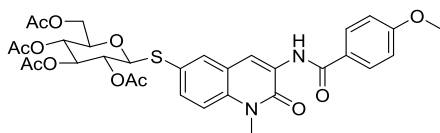


M.W. : 664,67g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thiogalactopyranose peracétylé **351** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **412** est obtenu avec un rendement de 97 %.

Yield 97% (166mg) ; Rf = 0.32 cyclohexane:AcOEt, 9:1; white-yellow solid; m.p. = 108-110°C; $[\alpha]_{24}^D$: +61.0 (c 1.0, CHCl₃) ; IR (neat): 3439, 3323, 3270, 3204, 3131, 2358, 2159, 2027, 1942, 1751, 1647, 1582, 1502, 1413, 1368, 1225 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.45 – 5.36 (m, 1H), 5.27 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 9.9, 3.4 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.93 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 193.91 (C=O), 170.43 (C=O), 170.29 (C=O), 170.06 (C=O), 169.57 (C=O), 161.13 (C), 152.91 (C), 141.89 (C), 134.03 (CH), 132.88 (C), 131.86 (CH), 130.74 (C), 122.10 (C), 109.88 (CH), 107.52 (2CH), 84.69 (CH), 74.84 (CH), 74.49 (CH), 71.96 (CH), 67.67 (CH), 67.34 (CH), 67.18 (CH), 61.40 (CH₂), 61.02 (CH), 56.39 (3CH₃), 56.23 (CH₃), 20.87 (CH₃), 20.69 (CH₃), 20.63 (2CH₃) ; HR-MS (ESI): m/z calculated for C₃₁H₃₆NaO₁₄S 687,1718 obtained 687,1708.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((3-(4-methoxybenzamido)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (6ThioOseCaQ)



M.W. : 670,69g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucofuranose peracétylé **329** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **6ThioOseCaQ** est obtenu avec un rendement de 90 %.

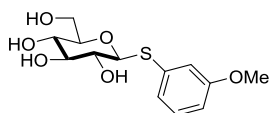
Yield 90% (168mg) ; Rf = 0.4 cyclohexane:AcOEt, 5:5; white-yellow solid; m.p. = 107-109°C; $[\alpha]_{24}^D$: -35.0 (c 1.0, CHCl₃) ; IR (neat): 3416, 3215, 3014, 2219, 2181, 2044, 1965, 1755, 1674, 1640, 1527, 1485, 1363, 1248, 1212, 1176 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.27 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.21 (dd, J = 15.2, 5.7 Hz, 1H), 4.93 (dt, J = 29.5, 9.7 Hz, 2H), 4.73 – 4.57 (m, 1H), 4.29 – 4.07 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.82 – 3.73 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.94 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.71 (C=O), 170.17 (C=O), 169.42 (C=O), 165.29 (C=O), 162.87 (C=O), 158.13 (C=O), 135.77 (C), 134.22 (CH), 134.09 (CH), 129.20 (2CH), 128.60 (C), 126.28 (C), 124.82 (C), 121.71 (C), 119.31 (CH), 114.52 (CH), 114.08 (2CH), 85.34 (CH), 76.17 (CH), 75.96 (CH), 73.98 (CH), 69.78 (CH), 68.03 (CH), 62.04 (CH₂), 55.56 (CH₃), 30.56 (CH₃), 20.86 (2CH₃), 20.64 (2CH₃) ; HR-MS (ESI): m/z calculated for C₃₂H₃₄N₂NaO₁₂S 693,1725 obtained 693,1724.

Catalyse au nickel

Procédure générale du couplage nickello-catalysé des thioglycosides totalement déprotégés sur des aryles, alcényles et alcynyles halogénés.

A une mixture de Zn (16.5 mg, 0.25 mmol) dans 300μL de pyridine est ajouté le NiCl₂.dme(16.5 mg, 0.075 mmol) à température ambiante. La solution est ensuite chauffée à 55°C pendant 15 minutes sous agitation. Le complexe résultant [Ni(0).dme.Py] est ensuite laissé revenir à température ambiante. A cette solution est ajoutée une solution de l'aryle halogéné (0.5 mmol) et du thioglycoside (0.25 mmol) dans 1mL de MeOH. Après 2 heures de réaction sous agitation à température ambiante, la solution est filtrée sur de la célite et éluée grâce à un mélange DCM/MeOH. Le produit est ensuite purifié sur un gel de silice pour obtenir le composé désiré. Tous les produits suivants ont été préparés selon ce protocole.

(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(hydroxymethyl)-6-((3-methoxyphenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (422)



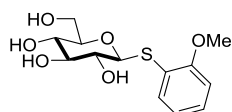
$C_{13}H_{18}O_6S$

M.W. : 302,34g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose **413** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **422** est obtenu avec un rendement de 99 %.

99% (75mg), R_f = 0.38 DCM:MeOH, 85:15; colorless oil; $[\alpha]^{24}_D$: -26.0 (c 1.0, MeOH); **¹H NMR** (300 MHz, Acetone) δ 7.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 – 7.12 (m, 1H), 7.08 – 7.03 (m, 1H), 6.79 (ddd, J = 8.2, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.59 (brs, 1H), 4.53 (brs, 1H), 3.97 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 11.7, 4.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77 – 3.68 (m, 1H), 3.62 – 3.53 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.33 (m, 2H); **¹³C NMR** (75 MHz, Acetone) δ 160.65 (C), 136.58 (C), 130.27 (CH), 123.48 (CH), 116.17 (CH), 113.83 (CH), 88.25 (CH), 81.21 (CH), 79.16 (CH), 73.29 (CH), 71.06 (CH), 62.62 (CH₂), 55.62 (CH₃); **IR (neat)**: 3419, 3339, 3207, 2890, 2512, 2225, 2030, 1590, 1248, 781 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: m/z calcd. for $C_{13}H_{18}NaO_6S$ 325,0722 obtained 325.0721.

(2R,3S,4S,5R,6S)-2-((hydroxymethyl)-6-((2-methoxyphenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (423)



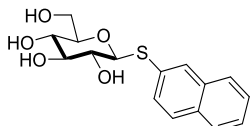
$C_{13}H_{18}O_6S$

M.W. : 302,34g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose **413** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **423** est obtenu avec un rendement de 70 %.

70% (52mg), R_f = 0.38 DCM:MeOH, 85:15; colorless oil; $[\alpha]^{24}_D$: +53.0 (c 1.0, MeOH); **¹H NMR** (300 MHz, Acetone) δ 7.50 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.29 – 7.13 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 4.76 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.67 (brs, 1H), 4.48 (brs, 1H), 4.43 (brs, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84 – 3.78 (m, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.62 (dd, J = 10.6, 6.4 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.18 (s, 1H); **¹³C NMR** (75 MHz, Acetone) δ 157.95 (C), 131.32 (CH), 128.39 (CH), 123.79 (C), 122.04 (CH), 111.59 (CH), 86.38 (CH), 81.07 (CH), 79.05 (CH), 73.60 (CH), 71.09 (CH), 62.46 (CH₂), 56.28 (CH₃); **IR (neat)**: 3438, 3405, 3354, 3309, 3092, 2363, 2163, 2091, 1579, 1478, 1433, 1274, 1067, 1020 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: m/z calculated for $C_{13}H_{18}NaO_6S$ 325.0722 obtained 325.0725.

(2R,3S,4S,5R,6S)-2-((hydroxymethyl)-6-(naphthalen-2-ylthio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (424)



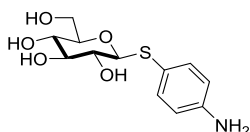
$C_{16}H_{18}O_5S$

M.W. : 322,38g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose **413** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **424** est obtenu avec un rendement de 70 %.

R_f = 0.56 DCM:MeOH, 85:15; colorless oil; $[\alpha]^{24}_D$: -12.0 (c 1.0, MeOH); **¹H NMR** (300 MHz, Acetone) δ 8.09 (s, 1H), 7.93 – 7.73 (m, 3H), 7.63 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.56 – 7.39 (m, 2H), 4.86 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.75 (brs, 1H), 4.66 (brs, 1H), 4.55 (brs, 1H), 3.99 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 11.1, 4.9 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 7.4, 3.8 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.46 – 3.32 (m, 2H); **¹³C NMR** (75 MHz, Acetone) δ 134.50 (C), 133.01 (C), 132.68 (C), 130.18 (CH), 129.57 (CH), 128.89 (CH), 128.36 (CH), 128.22 (CH), 127.22 (CH), 126.75 (CH), 88.27 (CH), 81.25 (CH), 79.17 (CH), 73.40 (CH), 71.10 (CH), 62.57 (CH₂); **IR (neat)**: 3418, 3360, 3307, 3072, 2977, 2940, 2360, 2205, 2141, 2003, 1270, 1133, 1064 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: m/z calcd. for $C_{13}H_{18}O_6S$ 345,0773 obtained 345.0776.

(2S,3R,4S,5S,6R)-2-((4-aminophenyl)thio)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (425)



$C_{12}H_{17}NO_5S$

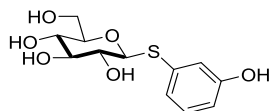
M.W. : 287,33g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose **413** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **425** est obtenu avec un rendement de 86 %.

86% (52mg), R_f = 0.13 DCM:MeOH, 90:10; colorless oil; $[\alpha]^{24}_D$: -39.0 (c 1.0, MeOH); **¹H NMR** (300 MHz, MeOD) δ 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.33 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.93 – 3.74 (m, 1H), 3.71 – 3.55 (m, 1H), 3.42 – 3.34

(m, 1H), 3.29 – 3.20 (m, 2H), 3.18 – 3.09 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, MeOD) δ 149.53 (C), 136.72 (2CH), 119.53 (C), 116.45 (2CH), 89.99 (CH), 81.71 (CH), 79.42 (CH), 73.27 (CH), 71.35 (CH), 62.85 (CH₂); IR (neat): 3404, 3356, 3329, 3115, 3028, 2576, 2258, 2214, 2118, 1984, 1497 cm⁻¹; HR-MS (ESI): m/z calcd. for C₁₂H₁₇NO₅S 288.0906 obtained 288.0905.

(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(hydroxymethyl)-6-((3-hydroxyphenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (426)



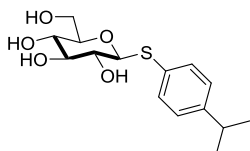
C₁₂H₁₆O₆S

M.W. : 288,31g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose **413** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **426** est obtenu avec un rendement de 90 %.

90% (65mg), R_f = 0.11 DCM:MeOH, 90:10; colorless oil; $[\alpha]^{24}_D$: -58.0 (c 1.0, MeOH); ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.39 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.97 – 3.76 (m, 1H), 3.66 (dd, J = 12.0, 5.1 Hz, 1H), 3.39 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.29 – 3.23 (m, 1H), 3.20 – 3.08 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, MeOD) δ 158.90 (C), 136.72 (2CH), 122.36 (C), 116.70 (2CH), 89.77 (CH), 81.68 (CH), 79.35 (CH), 73.30 (CH), 71.25 (CH), 62.76 (CH₂); IR (neat): 3483, 3359, 3269, 3233, 2921, 2591, 2261, 2166, 2147, 2054, 1969, 1695, 1583, 1495, 1425, 1262, 1172, 1063, 1012 cm⁻¹; HR-MS (ESI): m/z calculated for C₁₂H₁₆NaO₆S 311.0565 obtained 311.0565.

(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(hydroxymethyl)-6-((4-isopropylphenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (427)



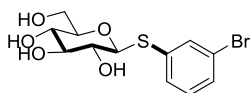
C₁₅H₂₂O₅S

M.W. : 314,40g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose **413** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **427** est obtenu avec un rendement de 91 %.

91% (71mg), R_f = 0.50 DCM:MeOH, 90:10; colorless oil; $[\alpha]^{24}_D$: -15.0 (c 1.0, MeOH); ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.63 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 12.0, 1.4 Hz, 1H), 3.81 – 3.65 (m, 1H), 3.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.43 – 3.37 (m, 2H), 3.29 (dd, J = 9.6, 8.7 Hz, 1H), 1.35 – 1.21 (m, 7H); ^{13}C NMR (75 MHz, MeOD) δ 149.67 (C), 133.47 (2CH), 131.41 (C), 127.89 (2CH), 89.53 (CH), 81.82 (CH), 79.50 (CH), 73.59 (CH), 71.27 (CH), 62.79 (CH₂), 34.92 (CH), 24.28 (2CH₃); IR (neat): 3412, 3303, 3253, 3066, 2359, 2237, 2198, 2159, 2011, 1496, 1051, 1017 cm⁻¹; HR-MS (ESI): m/z calculated for C₁₅H₂₂NaO₅S 337.1086 obtained 337.1085.

(2S,3R,4S,5S,6R)-2-((3-bromophenyl)thio)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (428)



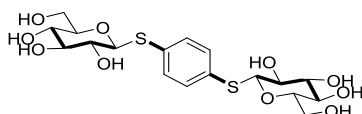
C₁₂H₁₅BrO₅S

M.W. : 351,21g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose **413** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **428** est obtenu avec un rendement de 83 %.

83% (75mg), R_f = 0.45 DCM:MeOH, 85:15; colorless oil; $[\alpha]^{24}_D$: +11.0 (c 1.0, MeOH); ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (brs, 1H), 7.59 (dd, J = 7.8, 0.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.03 – 3.88 (m, 1H), 3.75 (dd, J = 12.1, 5.0 Hz, 1H), 3.54 – 3.43 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.30 (t, J = 9.1 Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, MeOD) δ 137.82 (C), 134.69 (CH), 131.36 (CH), 131.18 (CH), 131.04 (CH), 123.33 (C), 88.93 (CH), 81.98 (CH), 79.53 (CH), 73.67 (CH), 71.23 (CH), 62.73 (CH₂); IR (neat): 3384, 3347, 3323, 3218, 2316, 2032, 1963, 1701, 1557, 1460, 1364, 1230, 1020 cm⁻¹; HR-MS (ESI): m/z calculated for C₁₂H₁₅BrNaO₅S 372.9721 obtained 372.9723.

(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(hydroxymethyl)-6-(((2R,3S,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)thio)phenylthio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (429)



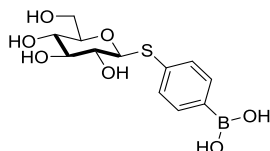
C₁₈H₂₆O₁₀S₂

M.W. : 466,52g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose **413** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **429** est obtenu avec un rendement de 60 %.

60% (70mg), R_f = 0.18 AE:MeOH, 80:20; white-yellow oil; $[\alpha]^{24}_D$: -9.0 (c 1.0, MeOH); **1H NMR** (300 MHz, MeOD) δ 7.51 (s, 4H), 4.64 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 3.89 (dd, J = 12.1, 1.4 Hz, 2H), 3.70 (dd, J = 12.1, 5.1 Hz, 2H), 3.46 – 3.19 (m, 8H); **13C NMR** (75 MHz, MeOD) δ 134.35 (2C), 132.79 (4CH), 89.02 (2CH), 81.93 (2CH), 79.55 (2CH), 73.66 (2CH), 71.26 (2CH), 62.78 (2CH₂); **IR (neat)**: 3428, 3316, 3254, 3214, 3180, 2336, 2244, 2168, 2053, 2006, 1480, 1274 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: m/z calcd. for C₁₈H₂₆NaO₁₀S₂ 489.0865 obtained 489.0862.

4-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)thio)phenyl)boronic acid (430)



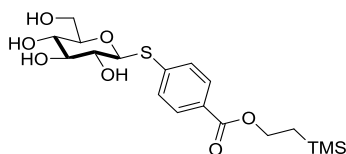
C₁₂H₁₇BO₇S

M.W. : 316,13g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose **413** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **430** est obtenu avec un rendement de 71 %.

71% (56mg), R_f = 0.08 DCM:MeOH, 90:10; colorless oil; $[\alpha]^{24}_D$: +20.0 (c 1.0, MeOH); **1H NMR** (300 MHz, D₂O) δ 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.92 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 12.5, 1.9 Hz, 1H), 3.84 – 3.70 (m, 1H), 3.62 – 3.53 (m, 2H), 3.51 – 3.38 (m, 2H); **13C NMR** (75 MHz, D₂O) δ 135.75 (C), 134.35 (2CH), 129.81 (2CH), 129.81 (C), 86.70 (CH), 79.91 (CH), 77.24 (CH), 71.76 (CH), 69.37 (CH), 60.82 (CH₂); **IR (neat)**: 3429, 3383, 3347, 3090, 2969, 2367, 2247, 2213, 2032, 1966, 1271, 1249 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: m/z calcd. for C₁₂H₁₇BO₇NaO₇S 339.0686 obtained 339.0689.

-(trimethylsilyl)ethyl 4-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)thio)benzoate (431)



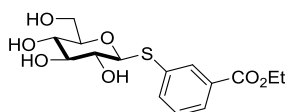
C₁₈H₂₈O₇SSi

M.W. : 416,56g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose **413** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **431** est obtenu avec un rendement de 67 %.

67% (70mg), R_f = 0.50 DCM:MeOH, 90:10; colorless oil; $[\alpha]^{24}_D$: -33.0 (c 1.0, MeOH); **1H NMR** (300 MHz, MeOD) δ 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.81 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.57 – 4.18 (m, 2H), 3.91 (dd, J = 12.1, 1.8 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 12.1, 5.6 Hz, 1H), 3.51 – 3.27 (m, 4H), 1.20 – 1.06 (m, 2H), 0.09 (s, 9H); **13C NMR** (75 MHz, MeOD) δ 167.78 (C=O), 143.10 (C), 130.74 (2CH), 130.00 (2CH), 129.45 (C), 88.04 (CH), 82.00 (CH), 79.59 (CH), 73.76 (CH), 71.21 (CH), 64.28 (CH₂), 62.72 (CH₂), 18.18 (CH₂), -1.41 (3CH₃); **IR (neat)**: 3433, 3396, 3234, 3182, 2966, 2517, 2220, 2039, 1957, 1928, 1591, 1563 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: m/z calcd. for C₁₈H₂₈NaO₇SSi 439.1223 obtained 439.1226.

Ethyl 3-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)thio)benzoate (432)



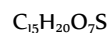
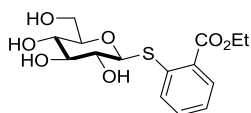
C₁₅H₂₀O₇S

M.W. : 344,38g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose **413** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **432** est obtenu avec un rendement de 95 %.

95% (80mg), R_f = 0.45 DCM:MeOH, 85:15; colorless oil; $[\alpha]^{24}_D$: -22.0 (c 1.0, MeOH); **1H NMR** (300 MHz, MeOD) δ 8.19 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.94 – 7.84 (m, 1H), 7.79 (ddd, J = 7.8, 1.8, 1.1 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.08 – 3.84 (m, 1H), 3.77 – 3.58 (m, 1H), 3.45 – 3.32 (m, 3H), 3.24 (dd, J = 9.6, 8.4 Hz, 1H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H); **13C NMR** (75 MHz, MeOD) δ 167.49 (C=O), 136.84 (CH), 136.31 (C), 133.07 (CH), 132.22 (C), 130.04 (CH), 129.08 (CH), 89.03 (CH), 82.04 (CH), 79.61 (CH), 73.70 (CH), 71.18 (CH), 62.75 (CH₂), 62.35 (CH₂), 14.58 (CH₃); **IR (neat)**: 3401, 3287, 3161, 2988, 2947, 2396, 2148, 1719, 1701, 1368, 1287, 1268 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: m/z calcd. for C₁₅H₂₀NaO₇S 367.0827 obtained 367.0829.

ethyl 2-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)thio)benzoate (433)

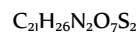
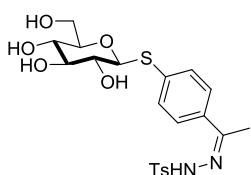


M.W. : 344,38g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose **413** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **433** est obtenu avec un rendement de 86 %.

86% (66mg), $R_f = 0.48$ DCM:MeOH, 90:10; colorless oil; $[\alpha]^{24}_D$: -32.0 (c 1.0, MeOH); **¹H NMR** (300 MHz, MeOD) δ 7.85 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.79 – 7.72 (m, 1H), 7.59 – 7.43 (m, 1H), 7.27 (td, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.35 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.89 (dd, $J = 12.1, 2.0$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 12.2, 5.7$ Hz, 1H), 3.49 – 3.33 (m, 4H), 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, MeOD) δ 168.40 (C=O), 139.59 (C), 133.55 (CH), 131.36 (CH), 131.11 (C), 130.15 (CH), 126.49 (CH), 87.34 (CH), 81.79 (CH), 79.64 (CH), 73.82 (CH), 71.25 (CH), 62.77 (CH₂), 62.45 (CH₂), 14.53 (CH₃); **IR (neat)**: 3423, 3137, 2955, 2218, 2139, 2025, 1968, 1713, 1594, 1400, 1270, 1249, 1105 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: m/z calcd. for C₁₅H₂₀NaO₇S 367.0827 obtained 367.0826.

4-methyl-N'-((Z)-1-(4-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)thio)phenyl)ethylidene)benzenesulfonohydrazide (434)

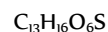
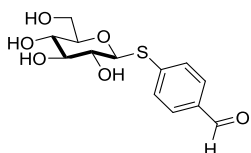


M.W. : 482,57g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose **413** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **434** est obtenu avec un rendement de 81 %.

81% (97mg), $R_f = 0.29$ DCM:MeOH, 90:10; colorless oil; $[\alpha]^{24}_D$: +22.0 (c 1.0, MeOH); **¹H NMR** (300 MHz, MeOD) δ 7.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.57 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.58 (dd, $J = 12.1, 5.1$ Hz, 1H), 3.37 – 3.25 (m, 2H), 3.23 – 3.10 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, MeOD) δ 154.29 (C), 145.24 (C), 137.48 (C), 137.24 (C), 137.19 (C), 131.44 (2CH), 130.43 (2CH), 129.00 (2CH), 127.58 (2CH), 88.67 (CH), 81.84 (CH), 79.48 (CH), 73.65 (CH), 71.22 (CH), 62.72 (CH₂), 21.50 (CH₃), 14.11 (CH₃); **IR (neat)**: 3274, 3220, 3197, 3068, 2940, 2365, 2339, 2185, 1590, 1167, 1125 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: m/z calcd. for C₂₁H₂₇N₂O₇S₂ 483.1260 obtained 483.1261.

4-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)thio)benzaldehyde (435)

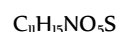
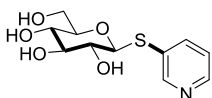


M.W. : 300,32g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose **413** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **435** est obtenu avec un rendement de 68 %.

68% (51mg), $R_f = 0.50$ DCM:MeOH, 85:15; colorless oil; $[\alpha]^{24}_D$: -57.0 (c 1.0, MeOH); **¹H NMR** (300 MHz, MeOD) δ 9.96 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.91 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 12.1, 2.0$ Hz, 1H), 3.74 (dd, $J = 12.1, 5.6$ Hz, 1H), 3.50 – 3.37 (m, 4H); **¹³C NMR** (75 MHz, MeOD) δ 193.36 (C=O), 145.58 (C), 135.72 (C), 130.95 (2CH), 130.00 (2CH), 87.77 (CH), 82.10 (CH), 79.66 (CH), 73.82 (CH), 71.26 (CH), 62.75 (CH₂); **IR (neat)**: 3468, 3431, 3371, 3279, 3178, 2924, 2565, 2354, 2335, 2067, 1985, 1966, 1272 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: m/z calculated for C₁₃H₁₆NaO₆S 323.0565 obtained 323.0562.

(2R,3S,5R,6S)-2-(hydroxymethyl)-6-(pyridin-3-ylthio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (436)

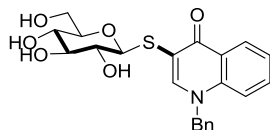


M.W. : 273,30g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose **413** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **436** est obtenu avec un rendement de 50 %.

50% (35mg), $R_f = 0.21$ DCM:MeOH, 80:20); white-yellow oil; $[\alpha]^{24}_D: +18.0$ (c 1.0, MeOH); **¹H NMR** (300 MHz, MeOD) δ 8.68 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 4.61 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 12.1, 2.0$ Hz, 1H), 3.65 (dd, $J = 12.1, 5.5$ Hz, 1H), 3.42 – 3.30 (m, 2H), 3.29 – 3.11 (m, 2H); **¹³C NMR** (75 MHz, MeOD) δ 152.51 (CH), 148.68 (CH), 141.78 (2CH), 125.47 (C), 88.53 (CH), 82.17 (CH), 79.55 (CH), 73.75 (CH), 71.25 (CH), 62.75 (CH₂); **IR (neat)**: 3453, 3306, 3173, 3005, 2547, 2208, 2152, 2007, 1964, 1593, 1494, 1287, 1247, 1177, 1059 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: m/z calculated for C₁₁H₁₆NO₅S 274.0749 obtained 274.0743.

1-benzyl-3-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)thio)quinolin-4(1H)-one (437)



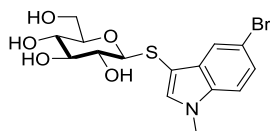
C₂₂H₂₃NO₆S

M.W. : 429,49g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose **413** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **437** est obtenu avec un rendement de 65 %.

65% (70mg), $R_f = 0.45$ DCM:MeOH, 90:10); white-yellow oil; $[\alpha]^{24}_D: +33.0$ (c 1.0, MeOH); **¹H NMR** (300 MHz, MeOD) δ 8.75 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.75 – 7.62 (m, 2H), 7.52 – 7.41 (m, 1H), 7.41 – 7.18 (m, 5H), 5.67 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.59 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 11.9, 2.3$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 11.9, 6.4$ Hz, 1H), 3.50 – 3.33 (m, 2H), 3.23 – 3.08 (m, 1H), 3.03 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H); **¹³C NMR** (75 MHz, MeOD) δ 179.88 (C=O), 153.96 (CH), 141.12 (C), 136.83 (C), 134.14 (CH), 130.12 (2CH), 129.27 (CH), 127.70 (CH), 127.53 (2CH), 127.08 (C), 126.28 (CH), 118.76 (CH), 109.50 (C), 87.71 (CH), 82.20 (CH), 78.52 (CH), 73.21 (CH), 71.75 (CH), 62.90 (CH₂), 57.72 (CH₂); **IR (neat)**: 3391, 3330, 2117, 3071, 2857, 2365, 2311, 2226, 2193, 2166, 2046, 2011, 1272 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: m/z calcd. for C₂₂H₂₃NNaO₆S 452.1144 obtained 452.1147.

(2S,3R,4S,5S,6R)-2-((5-bromo-1-methyl-1H-indol-3-yl)thio)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (438)



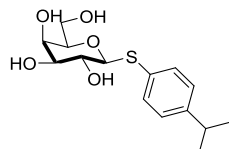
C₁₅H₁₈BrNO₅S

M.W. : 404,27g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose **413** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **438** est obtenu avec un rendement de 61 %.

61% (61mg), $R_f = 0.37$ DCM:MeOH, 90:10); colorless oil; $[\alpha]^{24}_D: +51.0$ (c 1.0, MeOH); **¹H NMR** (300 MHz, MeOD) δ 8.02 (dd, $J = 1.5, 0.9$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.29 (t, $J = 1.1$ Hz, 2H), 4.22 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 11.9, 2.3$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.70 – 3.54 (m, 2H), 3.25 – 3.17 (m, 1H), 3.09 (ddd, $J = 16.6, 9.6, 8.8$ Hz, 2H); **¹³C NMR** (75 MHz, MeOD) δ 138.08 (CH), 137.38 (C), 133.83 (C), 125.92 (CH), 123.80 (CH), 114.59 (C), 112.35 (CH), 100.48 (C), 89.56 (CH), 81.95 (CH), 79.55 (CH), 73.29 (CH), 71.51 (CH), 63.25 (CH₂), 33.26 (CH₃); **IR (neat)**: 3461, 3411, 3358, 3267, 3118, 3031, 2922, 22360, 2235, 2073, 1985, 791 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: m/z calcd. For C₁₅H₁₈BrNNaO₅S 425.9987 obtained 425.9987.

(2R,3R,4S,5R,6S)-2-(hydroxymethyl)-6-((4-isopropylphenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (439)



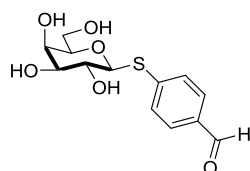
C₁₅H₂₂O₅S

M.W. : 314,40g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thiogalactopyranose (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **439** est obtenu avec un rendement de 95 %.

95% (75mg), $R_f = 0.50$ DCM:MeOH, 90:10); colorless oil; $[\alpha]^{24}_D: +28.0$ (c 1.0, MeOH); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.61 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.89 – 3.74 (m, 2H), 3.74 – 3.50 (m, 2H), 2.95 (dt, $J = 13.9, 6.9$ Hz, 1H), 1.30 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 149.44 (C), 132.90 (2CH), 132.26 (C), 127.91 (2CH), 90.55 (CH), 80.36 (CH), 76.20 (CH), 70.97 (CH), 70.48 (CH), 62.60 (CH₂), 34.97 (CH), 24.29 (CH₃); **IR (neat)**: 3343, 3296, 3157, 2964, 2370, 2296, 2218, 2153, 2063, 2029, 1950, 1407, 1141, 1081 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: m/z calculated for C₁₅H₂₂NaO₅S 337.1086 obtained 337.1084.

4-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)thio)benzaldehyde (440)



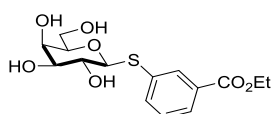
$C_{13}H_{16}O_6S$

M.W. : 300,32g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thiogalactopyranose (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **440** est obtenu avec un rendement de 69 %.

69% (52mg), R_f = 0.40 DCM:MeOH, 85:15; colorless oil; $[\alpha]^{24}_D$: -19.0 (c 1.0, MeOH); **¹H NMR** (300 MHz, Acetone) δ 9.97 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.80 – 4.68 (m, 1H), 4.55 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.96 – 3.71 (m, 5H); **¹³C NMR** (75 MHz, Acetone) δ 192.15 (C=O), 145.37 (C), 134.96 (C), 130.49 (2CH), 129.18 (2CH), 87.05 (CH), 79.41 (CH), 75.56 (CH), 70.57 (CH), 69.71 (CH), 61.89 (CH₂); **IR (neat)**: 3467, 3380, 3293, 3137, 2592, 2545, 2357, 2068, 1971, 1591 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: m/z calcd. for $C_{13}H_{16}NaO_6S$ 323.0565 obtained 323.0565.

ethyl 3-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)thio)benzoate (441)



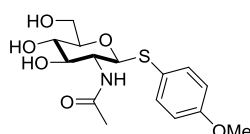
$C_{15}H_{20}O_7S$

M.W. : 344,38g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thiogalactopyranose (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **441** est obtenu avec un rendement de 87 %.

87% (74mg), R_f = 0.45 DCM:MeOH, 85:15; colorless oil; $[\alpha]^{24}_D$: -40.0 (c 1.0, MeOH); **¹H NMR** (300 MHz, Acetone) δ 8.14 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.90 – 7.75 (m, 2H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.83 – 4.71 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.46 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.25 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.93 – 3.65 (m, 5H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, Acetone) δ 166.32 (C=O), 136.65 (C), 135.66 (CH), 131.90 (CH), 131.85 (C), 129.79 (CH), 128.18 (CH), 88.59 (CH), 79.36 (CH), 75.60 (CH), 70.64 (CH), 69.69 (CH), 61.91 (CH₂), 61.64 (CH₂), 14.50 (CH₃); **IR (neat)**: 3381, 3236, 2998, 2960, 2552, 2252, 2181, 2098, 1997, 1718, 1573, 1470, 1420, 1368, 1021 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: m/z calcd. for $C_{15}H_{20}NaO_7S$ 367.0827 obtained 367.0826.

N-((2S,3R,4R,5S,6R)-4,5-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)-2-((4-methoxyphenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)acetamide (442)

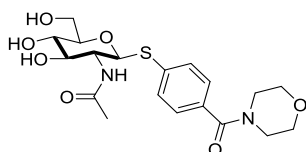


M.W. : 343,39g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucoaminopyranose **421** (89 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **442** est obtenu avec un rendement de 86 %.

86% (89mg), R_f = 0.17 DCM:MeOH, 90:10; colorless oil; $[\alpha]^{24}_D$: +34.0 (c 1.0, MeOH); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.65 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.94 – 3.86 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.77 – 3.66 (m, 2H), 3.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 3.40 (s, 1H), 3.30 (dd, J = 10.9, 7.3 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 173.46 (C=O), 161.30 (C), 135.96 (2CH), 125.15 (C), 115.38 (2CH), 89.02 (CH), 82.05 (CH), 77.53 (CH), 71.89 (CH), 62.93 (CH₂), 56.31 (CH₃), 55.78 (CH), 23.00 (CH₃); **IR (neat)**: 3469, 3361, 3226, 3173, 3008, 2837, 2269, 2166, 2151, 2007, 1989, 1968, 1593, 1494, 1287, 1093 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: m/z calculated for $C_{15}H_{21}NNaO_6S$ 366.0987 obtained 366.0989.

N-((2S,3R,4R,5S,6R)-4,5-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)-2-((4-(morpholine-4-carbonyl)phenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)acetamide (443)



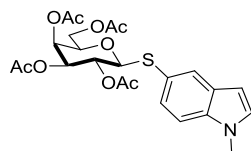
$C_{19}H_{26}N_2O_7S$

M.W. : 426,48g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucoaminopyranose **421** (89 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **443** est obtenu avec un rendement de 84 %.

84% (89mg), $R_f = 0.10$ DCM:MeOH, 90:10; colorless oil; $[\alpha]^{24}_D$: -61.0 (c 1.0, MeOH); **¹H NMR** (300 MHz, MeOD) δ 7.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.88 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.92 – 3.76 (m, 3H), 3.74 – 3.61 (m, 6H), 3.55 – 3.43 (m, 2H), 3.41 – 3.34 (m, 3H), 1.99 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, MeOD) δ 173.52 (C=O), 172.03 (C=O), 139.23 (C), 134.60 (C), 131.14 (2CH), 128.74 (2CH), 87.52 (CH), 82.26 (CH), 77.35 (CH), 71.84 (CH), 67.76 (CH₂), 62.85 (CH₂), 56.10 (CH), 22.95 (CH₃); **IR (neat)**: 3405, 3271, 3021, 2382, 2217, 2152, 2103, 1979, 1706, 1596, 1552, 1464, 1280, 1111, 1010 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: m/z calculated for C₁₉H₂₆N₂NaO₇S 449.1358 obtained 449.1353.

(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-((1-methyl-1H-indol-5-yl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (444)



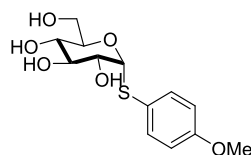
C₂₃H₂₇NO₉S

M.W. : 493,53g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1- α -D-peracetylthioglucopyranose **351** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **444** est obtenu avec un rendement de 73 %.

71% (87mg), $R_f = 0.80$ cyclohexane:AE, 80:20; colorless oil; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.45 (dd, $J = 3.1, 0.6$ Hz, 1H), 5.38 (dd, $J = 3.3, 0.8$ Hz, 1H), 5.22 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.02 (dd, $J = 10.0, 3.3$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.24 – 4.05 (m, 2H), 3.85 (td, $J = 6.7, 0.9$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.96 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.48 (C=O), 170.37 (C=O), 170.20 (C=O), 169.59 (C=O), 136.84 (C), 129.92 (CH), 129.13 (C), 127.71 (CH), 127.47 (CH), 121.34 (C), 109.61 (CH), 101.25 (CH), 88.31 (CH), 74.39 (CH), 72.25 (CH), 67.66 (CH), 67.43 (CH), 61.70 (CH₂), 33.04 (CH₃), 21.03 (CH₃), 20.75 (CH₃), 20.70 (CH₃); **IR (neat)**: 2369, 2168, 2138, 1746, 1738, 1475, 1367, 1327, 1211, 1152, 1082, 1053 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: m/z calculated for C₂₃H₂₇NNaO₉S 516.1304 obtained 516.1302.

(2R,3S,4S,5R,6R)-2-(hydroxymethyl)-6-((4-methoxyphenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (445)



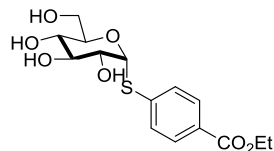
C₁₃H₁₈O₆S

M.W. : 302,34g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1- α -D-thioglucopyranose **416** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **445** est obtenu avec un rendement de 73 %.

73% (54mg), $R_f = 0.38$ DCM:MeOH, 85:15; colorless oil; $[\alpha]^{24}_D$: +42.0 (c 1.0, MeOH); **¹H NMR** (300 MHz, MeOD) δ 7.47 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.35 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.15 (ddd, $J = 9.7, 4.7, 2.7$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.77 – 3.70 (m, 3H), 3.61 – 3.50 (m, 1H), 3.42 – 3.33 (m, 1H); **¹³C NMR** (75 MHz, MeOD) δ 157.13 (C), 136.19 (CH), 126.11 (C), 115.56 (CH), 92.25 (CH), 75.72 (CH), 74.40 (CH), 73.40 (CH), 71.71 (CH), 62.43 (CH₂), 55.78 (CH₃); **IR (neat)**: 3356, 3298, 3247, 2143, 1998, 1976, 1593, 1494, 1286, 1177, 1096, 1059 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: m/z calcd. for C₁₃H₁₈NaO₆S 325.0722 obtained 325.0725.

ethyl 4-(((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)thio)benzoate (446)



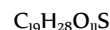
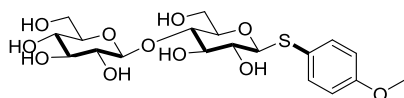
C₁₅H₂₀O₇S

M.W. : 344,38g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1- α -D-thioglucopyranose **416** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **446** est obtenu avec un rendement de 76 %.

76% (66mg), $R_f = 0.48$ DCM:MeOH, 80:10; colorless oil $[\alpha]^{24}_D$: +48.0 (c 1.0, MeOH); **¹H NMR** (300 MHz, MeOD) δ 7.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.76 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.35 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.08 – 3.90 (m, 1H), 3.82 (dd, $J = 9.8, 5.4$ Hz, 1H), 3.76 – 3.69 (m, 2H), 3.65 – 3.51 (m, 1H), 3.39 (dd, $J = 17.5, 8.6$ Hz, 1H), 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, MeOD) δ 167.78 (C=O), 143.73 (C), 130.73 (2CH), 130.66 (2CH), 129.35 (C), 89.61 (CH), 75.72 (CH), 74.94 (CH), 73.10 (CH), 71.45 (CH), 62.32 (CH₂), 62.14 (CH₂), 14.57 (CH₃); **IR (neat)**: 3375, 3347, 3219, 3166, 3055, 2476, 2370, 2225, 2069, 1937, 1119, 1026 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: m/z calcd. for C₁₅H₂₀NaO₇S 367.0827 obtained 367.0826.

(2S,3R,4S,5S,6R)-2-(((2R,3S,5R,6S)-4,5-dihydroxy-2-(hydroxymethyl)-6-((4-methoxyphenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (447)

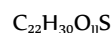
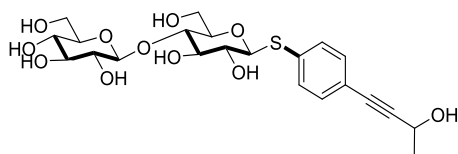


M.W. : 464,48g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thiocellobiose (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **447** est obtenu avec un rendement de 66 %.

66% (76mg), $R_f = 0.30$ AE:MeOH, 80:20; white-yellow oil; **¹H NMR** (300 MHz, MeOD) δ 7.61 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.10 – 6.68 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.51 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.01 – 3.90 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (dd, $J = 11.9, 5.3$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 6.7, 2.5$ Hz, 2H), 3.47 (dd, $J = 9.2, 3.7$ Hz, 2H), 3.38 (dd, $J = 4.7, 3.1$ Hz, 2H), 3.35 – 3.21 (m, 2H); **¹³C NMR** (75 MHz, MeOD) δ 161.40 (C), 136.60 (2CH), 124.00 (C), 115.37 (2CH), 104.42 (CH), 89.54 (CH), 80.41 (CH), 80.26 (CH), 78.00 (CH), 77.80 (CH), 77.74 (CH), 74.81 (CH), 73.25 (CH), 71.31 (CH), 62.37 (CH₂), 61.99 (CH₂), 55.82 (CH₃); **IR (neat)**: 3376, 3241, 3195, 3051, 2397, 2351, 2212, 2149, 1592, 1494, 1286, 1074, 1019 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: m/z calcd. for C₁₉H₂₈NaO₁₁S 487,1250 obtained 487.1250.

(2S,3R,4S,5S,6R)-2-(((2R,3S,5R,6S)-4,5-dihydroxy-6-((4-(3-hydroxybut-1-yn-1-yl)phenyl)thio)-2-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (448)

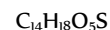
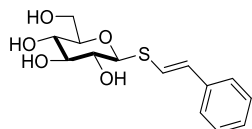


M.W. : 502,53g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thiocellobiose (245 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **448** est obtenu avec un rendement de 70 %.

70% (85mg), $R_f = 0.20$ AE:MeOH, 80:20; white-yellow oil; $[\alpha]^{24}_D: -29.0$ (c 1.0, MeOH); **¹H NMR** (300 MHz, MeOD) δ 7.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.77 – 4.64 (m, 2H), 4.47 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.01 – 3.84 (m, 3H), 3.70 (dd, $J = 12.0, 5.4$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J = 14.8, 8.0$ Hz, 2H), 3.56 – 3.48 (m, 1H), 3.46 – 3.37 (m, 3H), 3.29 (dd, $J = 14.2, 6.3$ Hz, 2H), 1.52 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, MeOD) δ 135.88 (C), 132.81 (2CH), 132.13 (2CH), 123.08 (C), 104.49 (CH), 93.32 (C), 88.63 (CH), 83.58 (C), 80.56 (CH), 80.15 (CH), 78.11 (CH), 77.94 (CH), 77.85 (CH), 74.90 (CH), 73.52 (CH), 71.38 (CH), 62.46 (CH₂), 61.92 (CH₂), 59.01 (CH), 24.69 (CH₃); **IR (neat)**: 3471, 3353, 3020, 2275, 2040 2014, 1750, 1368, 1220 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: m/z calcd. for C₂₂H₃₀NaO₁₁S 525,1407 obtained 525.1405.

(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(hydroxymethyl)-6-(((E)-styryl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (449)

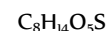
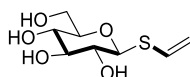


M.W. : 298,35g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose **413** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **449** est obtenu avec un rendement de 67 %.

67% (80mg) $R_f = 0.53$ DCM:MeOH, 85:15; colorless oil; $[\alpha]^{24}_D: -19.0$ (c 1.0, MeOH); **¹H NMR** (300 MHz, Acetone) δ 7.38 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.23 – 7.15 (m, 1H), 7.09 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.54 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.87 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.80 – 3.67 (m, 1H), 3.59 – 3.36 (m, 3H), 3.36 – 3.19 (m, 1H); **¹³C NMR** (75 MHz, Acetone) δ 137.94 (C), 130.15 (CH), 129.40 (2CH), 127.83 (CH), 126.57 (2CH), 123.09 (CH), 86.46 (CH), 81.66 (CH), 79.31 (CH), 73.92 (CH), 71.19 (CH), 62.65 (CH₂); **IR (neat)**: 3385, 3334, 3271, 2244, 2182, 2146, 1996, 1954, 1600, 1017, 945 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: m/z calculated for C₁₃H₁₈O₆S 321,0773 obtained 321,0775.

(2R,3S,5R,6S)-2-(hydroxymethyl)-6-(vinylthio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (450)



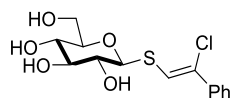
M.W. : 222,26g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose **413** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **450** est obtenu avec un rendement de 68 %.

68% (38mg), $R_f = 0.35$ DCM:MeOH, 85:15; white-yellow oil; $[\alpha]^{24}_D: -6.0$ (c 1.0, MeOH); **¹H NMR** (300 MHz, MeOD) δ 6.68 (dd, $J = 16.9, 10.0$ Hz, 1H), 5.39 (dd, $J = 13.4, 11.8$ Hz, 2H), 4.59 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 3.79 – 3.67 (m, 1H), 3.53 – 3.25 (m, 5H); **¹³C NMR** (75 MHz, MeOD) δ 130.89 (CH), 115.09 (CH₂), 86.88 (CH), 82.13 (CH), 79.50 (CH),

74.02 (CH), 71.28 (CH), 62.74 (CH₂); **IR (neat)**: 3446, 3386, 3270, 3025, 2871, 2511, 2329, 2177, 2091, 2029, 1271, 1250 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: *m/z* calculated for C₈H₁₄NaO₅S 245.0460 obtained 245.0455.

(2S,3R,4S,5S,6R)-2-(((Z)-2-chloro-2-phenylvinyl)thio)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (451)



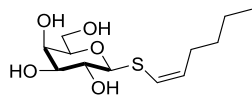
C₁₄H₁₇ClO₅S

M.W. : 332,80g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose **413** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **451** est obtenu avec un rendement de 48 %.

48% (40mg), *R_f* = 0.47 DCM:MeOH, 85:15; colorless oil; [α]_D²⁴: -36.0 (c 1.0, MeOH); **¹H NMR** (300 MHz, MeOD) δ 7.66 – 7.48 (m, 2H), 7.41 – 7.26 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 4.70 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.96 – 3.83 (m, 1H), 3.69 (dd, *J* = 12.1, 5.0 Hz, 1H), 3.47 – 3.29 (m, 4H); **¹³C NMR** (75 MHz, MeOD) δ 138.17 (C), 129.44 (2CH), 129.29 (C), 129.14 (CH), 126.51 (2CH), 123.06 (CH), 86.37 (CH), 82.40 (CH), 79.48 (CH), 74.58 (CH), 71.24 (CH), 62.71 (CH₂); **IR (neat)**: 3462, 3345, 3309, 3211, 2368, 2342, 2148, 2015, 1916, 1490, 1444, 1272, 1130, 1049 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: *m/z* calcd. for C₁₄H₁₇ClNaO₅S 355.0383 obtained 355.0388.

(2S,3R,4S,5R,6R)-2-(((Z)-hex-1-en-1-yl)thio)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (452)



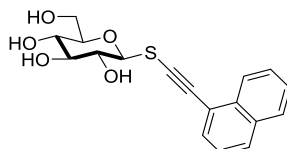
C₁₂H₂₂O₅S

M.W. : 278,36g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thiogalactopyranose (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **452** est obtenu avec un rendement de 73 %.

73% (51mg), *R_f* = 0.10 DCM:MeOH, 90:10; colorless oil; [α]_D²⁴: -19.0 (c 1.0, MeOH); **¹H NMR** (300 MHz, MeOD) δ 6.30 (dt, *J* = 9.5, 1.3 Hz, 1H), 5.66 (dt, *J* = 9.4, 7.2 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.00 – 3.87 (m, 1H), 3.75 (dd, *J* = 7.6, 6.0 Hz, 2H), 3.67 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.64 – 3.60 (m, 1H), 3.53 (dd, *J* = 9.3, 3.3 Hz, 1H), 2.14 (qd, *J* = 7.2, 1.3 Hz, 2H), 1.50 – 1.26 (m, 4H), 0.94 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, MeOD) δ 130.93 (CH), 122.34 (CH), 87.59 (CH), 80.64 (CH), 76.06 (CH), 71.32 (CH), 70.53 (CH), 62.58 (CH₂), 32.18 (CH₂), 29.82 (CH₂), 23.30 (CH₂), 14.24 (CH₃); **IR (neat)**: 3320, 3262, 3175, 2359, 2201, 2168, 2032, 1990, 1483, 1405, 1229, 752 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: *m/z* calcd. for C₁₂H₂₂NaO₅S 301.1086 obtained 301.1082.

(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(hydroxymethyl)-6-((naphthalen-1-ylethynyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (453)



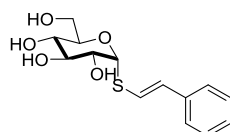
C₁₈H₁₈O₅S

M.W. : 346,40g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose **413** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **453** est obtenu avec un rendement de 55 %.

55% (47mg), *R_f* = 0.45 DCM:MeOH, 90:10; colorless oil; [α]_D²⁴: -32.0 (c 1.0, MeOH); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (brs, 1H), 7.85 – 7.79 (m, 3H), 7.59 – 7.39 (m, 3H), 4.49 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 12.2, 1.8 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 12.2, 5.4 Hz, 1H), 3.66 – 3.58 (m, 1H), 3.41 (ddd, *J* = 15.6, 14.6, 6.1 Hz, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 134.43 (C), 134.28 (C), 132.27 (CH), 129.12 (2CH), 128.77 (CH), 128.73 (CH), 127.89 (CH), 127.76 (CH), 121.82 (C), 97.19 (C), 88.35 (CH), 82.81 (CH), 79.45 (CH), 76.56 (C), 73.60 (CH), 71.30 (CH), 62.85 (CH); **IR (neat)**: 3464, 3371, 3339, 3250, 3210, 2992, 2959, 2874, 2325, 2163, 2091, 1993, 1874, 819 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: *m/z* calcd. for C₁₈H₁₈NaO₅S 369.0772 obtained 369.0769.

(2R,3S,4S,5R,6R)-2-(hydroxymethyl)-6-(((E)-styryl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (454)



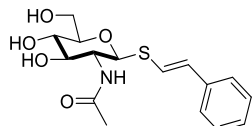
C₁₄H₁₈O₅S

M.W. : 298,35g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-α-D-thioglucopyranose **416** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **454** est obtenu avec un rendement de 72 %.

72% (53mg), R_f = 0.30 DCM:MeOH, 90:10; colorless oil; $[\alpha]^{24}_D$: +52.0 (c 1.0, MeOH); **¹H NMR** (300 MHz, MeOD) δ 7.39 – 7.31 (m, 2H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 7.17 (ddd, J = 7.1, 3.8, 1.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.94 (ddd, J = 9.7, 5.5, 2.3 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 3.80 – 3.68 (m, 2H), 3.58 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.41 – 3.33 (m, 1H); **¹³C NMR** (75 MHz, MeOD) δ 138.50 (C), 131.37 (CH), 129.59 (2CH), 128.09 (CH), 126.74 (2CH), 123.32 (CH), 87.90 (CH), 75.66 (CH), 74.60 (CH), 73.00 (CH), 71.58 (CH), 62.51 (CH₂); **IR (neat)**: 3331, 3240, 3155, 2533, 2202, 2119, 2020, 2002, 1756, 1592, 1494, 1460, 1287, 1218, 1177, 1106 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: m/z calcd. for C₁₄H₁₈NaO₅S 321.0773 obtained 321.0776.

N-((2S,3R,4R,5S,6R)-4,5-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)-2-(((E)-styryl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)acetamide (455)



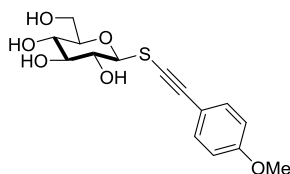
C₁₆H₂₁NO₅S

M.W. : 339,41g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thiogalactosamine **421** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **455** est obtenu avec un rendement de 77 %.

77% (65mg), R_f = 0.43 DCM:MeOH, 85:15; colorless oil $[\alpha]^{24}_D$: +46.0 (c 1.0, MeOH); **¹H NMR** (300 MHz, MeOD) δ 7.39 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 16.7, 6.8 Hz, 2H), 3.75 (dd, J = 12.0, 5.2 Hz, 1H), 3.65 – 3.53 (m, 1H), 3.46 (dd, J = 13.2, 8.7 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, MeOD) δ 173.57 (C=O), 138.16 (C), 131.65 (CH), 129.56 (2CH), 128.24 (CH), 126.88 (2CH), 122.88 (CH), 86.08 (CH), 82.22 (CH), 77.17 (CH), 71.76 (CH), 62.72 (CH₂), 56.10 (CH), 23.01 (CH₃); **IR (neat)**: 3451, 3435, 3317, 3230, 3035, 2360, 2033, 1650, 1544, 1271, 1249 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: m/z calcd. for C₁₆H₂₁NNaO₅S 362.1038 obtained 362.1037.

(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(hydroxymethyl)-6-(((4-methoxyphenyl)ethynyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (456)



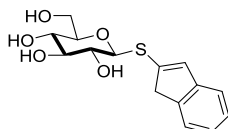
C₁₅H₁₈O₆S

M.W. : 326,36g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucofuranose **413** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **456** est obtenu avec un rendement de 45 %.

45% (37mg), R_f = 0.57 DCM:MeOH, 85:15; colorless oil; $[\alpha]^{24}_D$: +44.0 (c 1.0, MeOH); **¹H NMR** (300 MHz, Acetone) δ 7.39 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.67 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.51 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.70 (m, 3H), 3.62 – 3.47 (m, 2H), 3.40 (d, J = 1.9 Hz, 2H); **¹³C NMR** (75 MHz, Acetone) δ 160.94 (C), 134.16 (2CH), 116.16 (C), 114.97 (2CH), 95.99 (C), 87.95 (CH), 82.20 (CH), 79.27 (CH), 74.72 (C), 73.41 (CH), 71.22 (CH), 62.79 (CH₂), 55.71 (CH₃); **IR (neat)**: 3435, 3277, 3164, 3059, 2957, 2409, 2205, 2029, 1975, 1945, 944 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: m/z calculated for C₁₃H₁₈O₆S 349.0722 obtained 349.0719.

(2S,3R,4S,5S,6R)-2-((1H-inden-2-yl)thio)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (457)



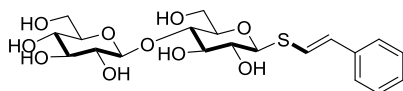
C₁₅H₁₈O₅S

M.W. : 310,36g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucofuranose **413** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **457** est obtenu avec un rendement de 75 %.

75% (58mg), R_f = 0.45 DCM:MeOH, 90:10; colorless oil; $[\alpha]^{24}_D$: +29.0 (c 1.0, MeOH); **¹H NMR** (300 MHz, Acetone) δ 7.36 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.27 – 7.13 (m, 2H), 7.06 (td, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.90 – 3.68 (m, 5H), 3.69 – 3.50 (m, 2H); **¹³C NMR** (75 MHz, Acetone) δ 145.73 (C), 143.95 (C), 141.51 (C), 129.75 (CH), 127.10 (CH), 124.55 (CH), 123.92 (CH), 120.34 (CH), 87.02 (CH), 79.59 (CH), 75.61 (CH), 70.84 (CH), 69.75 (CH), 61.98 (CH₂), 43.55 (CH₂); **IR (neat)**: 3462, 3412, 3380, 3354, 3287, 3215, 3055, 2335, 2173, 2149, 2074, 2053, 2029 cm⁻¹; **HR-MS (ESI)**: m/z calcd. for C₁₅H₁₈NaO₅S 333.0773 obtained 333.0775.

(2S,3R,4S,5S,6R)-2-(((2R,3S,5R,6S)-4,5-dihydroxy-2-(hydroxymethyl)-6-(((E)-styryl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (458)



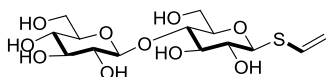
$C_{20}H_{28}O_{10}S$

M.W. : 460,49g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thiocellobiose (245 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **458** est obtenu avec un rendement de 70 %.

70% (80mg), $R_f = 0.45$ DCM:MeOH, 85:15; white-yellow oil; $[\alpha]^{24}_D: +20.0$ (c 1.0, MeOH); **¹H NMR** (300 MHz, MeOD) δ 7.36 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.19 (dd, $J = 8.3, 6.0$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.00 – 3.82 (m, 3H), 3.73 – 3.49 (m, 4H), 3.49 – 3.33 (m, 3H), 3.30 – 3.19 (m, 1H); **¹³C NMR** (75 MHz, MeOD) δ 138.13 (C), 132.15 (CH), 129.61 (2CH), 128.31 (CH), 126.87 (2CH), 122.13 (CH), 104.37 (CH), 86.88 (CH), 80.64 (CH), 79.97 (CH), 77.98 (CH), 77.66 (2CH), 74.80 (CH), 73.83 (CH), 71.28 (CH), 62.29 (CH₂), 61.72 (CH₂); **IR (neat):** 3466, 3351, 3282, 3181, 3127, 2866, 2363, 2241, 2162, 2082, 2028, 1972, 1942 cm⁻¹; **HR-MS (ESI):** m/z calculated for $C_{20}H_{28}NaO_{10}S$ 483.1301 obtained 483.1300.

(2S,3R,4S,5S,6R)-2-(((2R,3S,5R,6S)-4,5-dihydroxy-2-(hydroxymethyl)-6-(vinylthio)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (459)



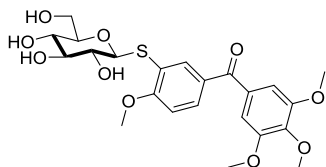
$C_{14}H_{24}O_{10}S$

M.W. : 384,40g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thiocellobiose (245 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **459** est obtenu avec un rendement de 61 %.

61% (59mg), $R_f = 0.21$ DCM:MeOH, 80:20; white-yellow oil; $[\alpha]^{24}_D: +13.0$ (c 1.0, MeOH); **¹H NMR** (300 MHz, MeOD) δ 6.62 (dd, $J = 16.9, 10.0$ Hz, 1H), 5.34 (dd, $J = 13.4, 9.2$ Hz, 2H), 4.58 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.48 – 4.40 (m, 2H), 3.97 – 3.84 (m, 4H), 3.75 – 3.41 (m, 12H), 3.26 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H); **¹³C NMR** (75 MHz, MeOD) δ 130.83 (CH), 115.16 (CH₂), 104.44 (CH), 86.64 (CH), 80.60 (CH), 79.99 (CH), 78.05 (CH), 77.74 (2CH), 74.86 (CH), 73.81 (CH), 71.32 (CH), 62.34 (CH₂), 61.73 (CH₂); **IR (neat):** 3439, 3365, 3312, 3191, 3085, 2909, 2593, 2219, 2198, 2165, 2123, 1970 cm⁻¹; **HR-MS (ESI):** m/z calculated for $C_{14}H_{24}NaO_{10}S$ 407.0988 obtained 407.0984.

(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(hydroxymethyl)-6-((2-methoxy-5-(1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)vinyl)phenyl)thio)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (460)



$C_{23}H_{28}O_{10}S$

M.W. : 496,53g.mol⁻¹

La réaction est effectuée à partir du 1-β-D-thioglucopyranose **413** (137 mg, 0,375 mmol, 1,5 eq). Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice le produit **460** est obtenu avec un rendement de 69 %.

69% (85mg), $R_f = 0.53$ DCM:MeOH, 90:10; colorless oil; $[\alpha]^{24}_D: +11.0$ (c 1.0, MeOH); **¹H NMR** (300 MHz, MeOD) δ 7.99 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.04 (s, 2H), 4.73 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (s, 9H), 3.68 – 3.58 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.25 – 3.15 (m, 1H); **¹³C NMR** (75 MHz, MeOD) δ 196.44 (C=O), 161.96 (C), 154.30 (2C), 143.09 (C), 134.60 (C), 133.28 (CH), 131.78 (C), 131.58 (CH), 125.55 (C), 111.12 (CH), 108.66 (2CH), 87.48 (CH), 81.92 (CH), 79.73 (CH), 74.07 (CH), 70.83 (CH), 62.31 (CH₂), 61.25 (CH₃), 56.86 (2CH₃), 56.80 (CH₃); **IR (neat):** 3393, 3322, 3071, 2366, 2330, 2049, 1641, 1581, 1414, 1333, 1229, 1125, 990 cm⁻¹; **HR-MS (ESI):** m/z calcd. for $C_{23}H_{28}NaO_{10}S$ 519.1301 obtained 519.1296.

RÉSUMÉ

Les travaux rapportés dans ce mémoire concernent le développement de nouvelles réactions métallo-catalysées pour la création de liaison carbone-hétéroatomes ainsi que leurs applications à la synthèse d'inhibiteurs de la protéine de choc thermique 90.

Au cours de ce travail, l'étude de la réactivité d'hétérocycles de type quinoxalinones et N-aminoazoles vis-à-vis du couplage de Buchwald-Hartwig a été réalisée. Des conditions ont ainsi pu être développées pour créer la liaison carbone-azote entre des 3-chloroquinoxalinones et des partenaires nucléophiles azotés (amides, azoles...) afin de construire une bibliothèque d'analogues du 6BrCaQ en série quinoxalinone. Par ailleurs, la création de la liaison carbone-azote de motifs N-aminoazoles avec des partenaires hétérocycliques halogénés (coumarines, quinoléines...) ou aromatiques halogénés a été étudiée. Celle-ci a permis l'accès à une chimiothèque d'analogues du 6BrCaQ ainsi que le développement du couplage permettant la mono- ou di-substitutions des motifs N-aminoazoles.

Dans le dernier chapitre de ce manuscrit, la création de la liaison carbone-soufre en série glycosidique métallo-catalysés (Pd et Ni) entre des thioglycosides et divers aglycones électrophiles (halogénures (hétéro)aromatiques, vinyliques et acétyleniques) a été examiné. Tous les composés obtenus lors de ce travail sont en cours d'évaluation biologique.

Mots-clés : hsp90, hétérocycles, thioglycosides, Buchwald-Hartwig, catalyse, liaisons C-S et C-N.

ABSTRACT

The development of new metal-catalyzed reactions to form carbon-heteroatom bonds have been studied in order to access to hsp90 inhibitors. For this purpose, reactivity of various 3-chloroquinoxalinone have been explored towards Pd-catalyzed Buchwald-Hartwig reaction with nitrogen nucleophiles (amides, azoles...) which allow access to a serie of 6BrCaQ analogues. In the same objective, the reactivity of N-aminoazole moieties in a Buchwald-Hartwig cross-coupling reaction has been also performed. This methodology led to the synthesis of new 6BrCaQ analogues. Moreover, conditions have been defined to access mono- or di-arylated N-aminoazoles structures starting from aryl chlorides. Finally, reactivity studies on metal-catalyzed carbon-sulfur bond forming reaction between thioglycosides as new nucleophiles partners with various aglycon halides ((hetero)aromatics, alkenyls and alkynyls halides) have been performed. Thanks to a nickel- or a palladium-catalysis, we have been able to introduce these thiosugars on various electrophiles partners and complex molecules. Thioglycosylated 6BrCaQ has been thus obtained.

Biological evaluations of new synthesized compounds are currently in progress.

Keywords : hsp90, heterocycles, Buchwald-Hartwig, thioglycosides, catalysis, C-S and C-N bonds.

LABORATOIRE DE CHIMIE THÉRAPEUTIQUE,
BioCIS, UMR CNRS 8076.

PÔLE : CHIMIE PHARMACEUTIQUE
UNIVERSITÉ PARIS-SUD 11

UFR «FACULTÉ DE PHARMACIE DE CHATENAY-MALABRY »
5, rue Jean Baptiste Clément
92296 CHÂTENAY-MALABRY Cedex